FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1943 — N° 189

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques LOEPER

Né le 13 avril 1913, à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 25 JUIN 1943 *194*

LES SÉCRÉTIONS INTERNES DU CANCER DU SEIN

Président : M. FIESSINGER, *Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1943

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **LOEPER.**

Prénom : **Jacques.**

Date de la soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

1

LOEPER (Jacques). — Les sécrétions internes du cancer du sein. — *Paris*, Jouve et Cie, édit., 1943, in-8°, 156 p., 3 fig. + 6 pl. h.-t.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris*, *1943*, N° .....)

2

LOEPER (Jacques). — Les sécrétions internes du cancer du sein — *Paris*, Jouve et Cie, édit., 1943, in-8°, 156 p., 3 fig. + 6 pl. h.-t.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris*, *1943*, N° .....)

3

LOEPER (Jacques). — Les sécrétions internes du cancer du sein. — *Paris*, Jouve et Cie, édit., 1943, in-8°, 156 p., 3 fig. + 6 pl. h.-t.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris*, *1943*, N° .....)

4

LOEPER (Jacques). — Les sécrétions internes du cancer du sein. — *Paris*, Jouve et Cie, édit., 1943, in-8°, 156 p., 3 fig. + 6 pl. h.-t.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris*, *1943*, N° .....)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1943 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques LOEPER
Né le 13 avril 1913, à Paris
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le ———— *194*

LES SÉCRÉTIONS INTERNES DU CANCER DU SEIN

Président : M. FIESSINGER, *Professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15
—
1943

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI. FIESSINGER. HARVIER. PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRÉ.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CADENAT. MONDOR. QUÉNU. BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	DOGNON. HAZARD. JAYLE. OLIVIER. VERNE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE ..... Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY..... Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne.) Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin.) Hydrologie.
BONNET ..... Bactériologie.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BROUET..... Pathologie médicale.
BULLIARD.... Histologie.
CACHERA..... Pathologie médicale.
CORDIER..... Anatomie.
COSTE..... Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger). Urologie.
DELARUE ..... Anatomie pathologique.
DELAY ..... Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)... Physique.
DESOILLE..... Médecine légale.
DIGONNET .... Obstétrique.
DOGNON ..... Physique.
FEVRE ..... Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.
GALLIARD .... Parasitologie.
GARCIN ..... Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
GIROUD..... Histologie.
HAGUENAU... Pathologie médicale.
JOANNON..... Hygiène.
LACOMME..... Obstétrique.
LANTUÉJOUL. Obstétrique.
LAVIER ..... Parasitologie.
LELONG..... Pathologie médicale.
LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.
LENÈGRE ..... Pathologie médicale.
Mlle J. LÉVY ... Pharmacologie.
MARCHAL .... Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET.... Pathologie médicale.
MOUQUIN..... Pathologie médicale.
PATEL ..... Pathologie chirurgicale.
RENARD..... Ophtalmologie.
RICHET..... Physiologie.
SICARD ..... Pathologie chirurgicale.
SOULIE ..... Pathologie médicale.
SUREAU..... Obstétrique.
TURPIN..... Pathologie médicale.
WILMOTH .... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGES RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
GUÉNIOT..... Obstétrique.
HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN..... Anatomie pathologique.

MM.

LE LORIER..... Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale.
VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE...	Clinique médicale.
BRULÉ.....	
CHABROL.....	
CHEVALLIER	
LAROCHE Guy....	
MOREAU	
SÉZARY	

MM.	
BASSET	Clinique chirurgicale.
GATELLIER...	
de GAUDART d'ALLAINES	
MOULONGUET	
MOURE	

MM.	
ÉCALLE.....	Clinique obstétricale.
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME.....	Stomatologie.
N.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

LE PROFESSEUR M. LOEPER

A MA MÈRE

AUX MIENS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552019_0091

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR NOËL FIESSINGER

Professeur de Clinique médicale à l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

Monsieur le Docteur L. CAPETTE
Monsieur le Professeur P. HARVIER

Externat en premier :

Monsieur le Professeur E. CHABROL
Monsieur le Docteur F. RAMOND

Internat :

Monsieur le Docteur SOLOMON (*in memoriam*)
Monsieur le Docteur P. COTTENOT
Monsieur le Professeur agrégé A. LEMAIRE
Monsieur le Professeur agrégé G. LAROCHE
Monsieur le Professeur agrégé R. TURPIN
Monsieur le Professeur N. FIESSINGER
Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT
Monsieur le Professeur R. DEBRÉ
Monsieur le Professeur P. HARVIER

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

Monsieur le Professeur R. LEROUX
Monsieur le Professeur Ch. AUBERTIN
Monsieur le Professeur agrégé P. GLEY
Monsieur le Docteur J. PARROD

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

Le Professeur agrégé P. SOULIÉ
Le Docteur J. HEPP
Le Docteur M. ALBEAUX-FERNET

A MES AMIS

J. TRÉMOLIÈRES, J. FERRAND, M. LESOURD,
R. MASSON

LES SÉCRÉTIONS INTERNES DU CANCER DU SEIN

INTRODUCTION

Existe-t-il une sécrétion cancéreuse ou, si l'on préfère, les cancers se comportent-ils comme des glandes internes dont la sécrétion se répand dans l'organisme ? Cette sécrétion peut-elle produire certains signes cliniques, entraîner certaines modifications humorales ? Tout organe modifie le sang et l'on doit pouvoir y rencontrer les produits nés dans l'intimité des tumeurs, comme disait à peu près Claude Bernard à propos des glandes internes.

Ce problème de pathologie générale a été envisagé par beaucoup d'auteurs qui ont étudié, à cet effet, la composition chimique des néoplasmes et les variations sanguines constatées au cours de leur évolution.

Des réponses fort nombreuses et des opinions très diverses ont été émises à ce sujet. Elles sont souvent contradictoires. Le désaccord vient, semble-t-il, de ce qu'il n'existe pas, même pour un seul organe un type de tumeur unique, de structure et de réactions toujours identiques, mais, au contraire, plusieurs types de tumeurs, variables tant dans leurs éléments cellulaires que dans leur nature chimique. La plupart des recherches ont d'ailleurs été faites un peu au hasard, sur des néoplasmes de provenances diverses et, confondues, ne donnent point de résultats homogènes. Nous avons pensé qu'il n'était pas inutile de reprendre cette étude et la faire sur un seul cancer : *le cancer du sein*. Nous

avons pris le sein pour type parce qu'il n'est pas un organe essentiel à la vie ; parce que sa déficience ne peut être à elle seule source d'aucun trouble important ; parce que ses tumeurs ne s'infectent et ne saignent que tardivement ; parce qu'elles permettent enfin une étude histologique précoce et une étude comparative des variations humorales, avant et après l'intervention du chirurgien ou du radiologiste. Nous ne nous dissimulons pas cependant que les réactions cliniques et humorales ne peuvent y être que discrètes en raison du petit volume de la tumeur, au moment où l'on est appelé à l'examiner ; nous espérons pourtant pouvoir y trouver quelques preuves de l'existence certaine des résorptions et des sécrétions cancéreuses.

*
* *

Toute cellule consomme et produit.

Il parait logique de penser qu'une cellule jeune, en plein développement, en pleine activité, de pouvoir constructif intense, exige de nombreux matériaux protéiques, lipidiques et sucrés. Elle exerce sur l'organisme une spoliation certaine. Il est évident aussi que sa désintégration peut libérer de nombreux produits organiques. Mais, en raison même de sa constitution organogénique, elle peut verser dans la circulation des substances d'élaboration cellulaire et de sécrétion véritable. C'est d'ailleurs l'opinion déjà émise par beaucoup d'auteurs, et en particulier par Bard, qui n'hésitent pas à considérer comme certaines les résorptions et les sécrétions cancéreuses. « La cachexie doit résulter non pas de la genèse de produits toxiques particuliers, mais bien de la résorption des produits à la fois de sécrétion et de déchet ». Remplaçons le mot de cachexie par celui de manifestations morbides et nous serons absolument d'accord avec l'auteur lyonnais.

S'il n'est pas toujours aisé de reconnaître par un dosage chimique ou par l'expérimentation dans la masse si com-

plexe des composants du sang ces produits de résorption et de sécrétion, ce n'est pas seulement parce qu'ils sont de nature assez proche, de proportions relativement restreintes et se confondent aisément, c'est aussi parce que d'autres substances de riposte naissent de leur passage même dans les humeurs.

Est-il besoin de dire que, pour éviter les grosses erreurs, nous n'avons jamais utilisé que des cancers non ulcérés, non infectés, dont l'examen ne pouvait être troublé par l'infection ou l'ulcération ; et qu'ainsi, les résultats que nous donnons sont aussi purs que possible de toute erreur.

L'idée d'une sécrétion cancéreuse dans le cancer du sein nous est venue d'un cancer compliqué d'une ostéomyélose diffuse très ostéolytique et presque généralisée. Peu satisfait de l'hypothèse émise par certains d'une participation possible de la parathyroïde à ce processus de destruction osseuse, nous avons cru pouvoir rapporter les lésions de l'os à l'activité lytique propre de la cellule cancéreuse ; en cela, nous nous rapprochons de l'opinion déjà émise, il y a 17 ans, par Costes, de l'existence de facteurs physico-chimiques, expliquant non seulement l'affinité de certaines tumeurs pour les os, mais aussi le caractère ostéolytique ou condensant de leurs lésions. C'est chose bien connue que les noyaux secondaires du cancer de la prostate sont en général condensants et les noyaux secondaires du cancer du sein en général ostéolytiques.

Le cancer du sein nous paraît donc avoir souvent une propriété hypercalcémiante et ostéolytique, mais il n'a pas que celle-là.

Dans une de nos observations, nous avons été surpris de la tachycardie et de l'augmentation du métabolisme de base qui constituent du point de vue physiologique un nouveau syndrome particulier. Dans une autre, nous avons vu, lors de l'apparition de la tumeur, se manifester des signes utérins témoignant d'une façon certaine d'une excitation inusitée de l'ovaire ; l'ensemble constituant

encore un troisième syndrome difficilement négligeable.

Notre hypothèse d'une sécrétion interne, pour dire le mot, trouve de nombreux arguments dans l'étude des cancers du corps thyroïde, du pancréas et de la surrénale. Les cancers thyroïdiens sont capables, dans certains cas, de garder leur polarité fonctionnelle et de sécréter l'hormone thyroïdienne et la substance colloïde aussi bien dans leurs métastases que dans la tumeur primitive à l'instar d'un goître banal.

Les cancers du pancréas, développés aux dépens des îlots de Langherans conservent durant leur évolution les caractéristiques de ces éléments et la première observation due à Wilder, Allan, Power et Robertson s'accompagnait de crises d'angoisse, de somnolence, de convulsions et d'hypoglycémie.

Les cancers de la surrénale ont une action humorale différente, suivant qu'ils sont développés dans le cortex ou dans la médullaire ; les premiers, de type spongiocytaire, plus ou moins atypiques, provoquent de l'hirsutisme et des modifications des caractères sexuels secondaires dans le sens du virilisme ; les seconds, développés dans la médullaire, peuvent provoquer des crises d'hypertension paroxystique, avec sclérose vasculaire et hypertrophie cardiaque. Ce sont, certes, dans la majorité des cas, des adénomes, mais il est des cas d'épithélioma dus à Ménétrier et Weber.

Il est donc logique de penser que d'autres tumeurs glandulaires peuvent posséder aussi une activité sécrétoire ; non seulement une résorption due au passage dans le sang de produits de désintégration, mais aussi, sans doute, une sécrétion plus spécifique.

Nous allons donc étudier le cancer du sein. Nous donnerons d'abord nos constatations cliniques et humorales et nous insisterons sur les formes qui nous paraissent constituer un syndrome défini.

Nous étudierons ensuite la structure de ces tumeurs, les enclaves protoplasmiques, les stigmates histologiques d'éla-

boration et de sécrétion et le passage des substances dans les vaisseaux voisins de la tumeur et dans la circulation générale. Nous apporterons quelques documents nouveaux sur la nature des produits chimiques contenus dans la tumeur et spécialement sur les lipoïdes et la cholestérine

Nous ferons ensuite une étude expérimentale en injectant les extraits de tumeurs à l'animal et en recherchant les variations humorales qu'ils produisent.

Enfin, nous nous efforcerons de superposer les phénomènes histologiques et les examens chimiques aux résultats de l'examen clinique.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE CLINIQUE

Le but de cette étude est de chercher à mettre en évidence des symptômes causés dans l'évolution du cancer du sein par la sécrétion ou la résorption des produits de la tumeur.

On désigne habituellement les divers symptômes observés chez les cancéreux en deux catégories :

Les signes locaux et les signes généraux. Ces derniers constituent un ensemble assez confus et banal, qui peut aller jusqu'à la cachexie, et dont l'allure pour les différents cancers est assez analogue ou identique.

Nous croyons néanmoins que les différents éléments de ce que l'on appelle l'état général ne sont pas identiques dans toutes les variétés de néoplasmes et qu'ils sont susceptibles de prendre une allure plus caractéristique ou plus spécifique parce qu'ils traduisent la réaction de l'organisme à une tumeur née sur un organe spécial et affectant un type particulier.

Nous envisagerons successivement :

l'amaigrissement,
les variations du pouls,
la tension artérielle,
la numération sanguine,
le métabolisme basal,

puis nous étudierons les variations chimiques de la composition du sang, spécialement les glucides, les lipides et

les protides. Nous terminerons par l'étude de la calcémie et des phosphatases, en insistant spécialement sur leurs variations dans les lésions métastatiques des os.

* * *

L'étude clinique du cancer du sein, du point de vue général, ne révèle guère cependant de modifications spécifiques. Pourtant, du groupe des 24 cas que nous avons étudiés, nous isolerons trois formes cliniques qui nous paraissent bien individualisées. La première qui s'accompagne de troubles des règles, la deuxième qui s'accompagne de signes d'hyperthyroïdie et la troisième qui s'accompagne de myélose cancéreuse avec ostéolyse.

1° Etude symptomatique.

A) Amaigrissement.

Dans les cancers du sein sans généralisation, on ne trouve en général pas d'amaigrissement important. Nos chiffres ne dépassent guère 1 à 3 kilos. Ils n'ont qu'un intérêt très minime, étant donné les conditions actuelles de l'alimentation. Dans certains cancers, par contre, surtout certes dans les cancers avec métastases, nous avons été frappés de la rapidité de la cachexie qui s'établit en quelques semaines et de l'amaigrissement qui va jusqu'à 15 et 30 kilos.

Dans 5 cas que nous avons étudiés spécialement, il s'agissait soit de granulie pulmonaire cancéreuse avec métastase osseuse diffuse, soit de métastase osseuse localisée aux vertèbres, soit de métastase orbitaire et pleurale sans nodules hépatiques visibles, soit de métastases cutanées, mais sans nodules hépatiques.

Evidemment, le premier cas, granulie cancéreuse pulmonaire, doit être écarté. Les autres, au moins pour une part de leur évolution, montrent un amaigrissement rapide

et hors de proportion avec le volume des métastases.

Nous admettons bien que, à côté des noyaux visibles, il pouvait y avoir une généralisation microscopique. Nous admettons bien aussi qu'un simple épanchement pleural peut jouer un rôle considérable dans les échanges de la nutrition, mais malgré tout, nous pensons que dans ces cas la cachexie cancéreuse était due. partiellement au moins, à autre chose qu'à l'inhibition fonctionnelle de certains organes essentiels.

L'expérimentation nous le montrera : la tumeur ou les cellules mobilisées agissent, quels que soient le volume et l'étendue, par leurs produits de désintégration ou de sécrétion ; en un mot, dans le cancer du sein même qui n'atteint pas d'organe essentiel, la spécificité de la cachexie cancéreuse est une réalité.

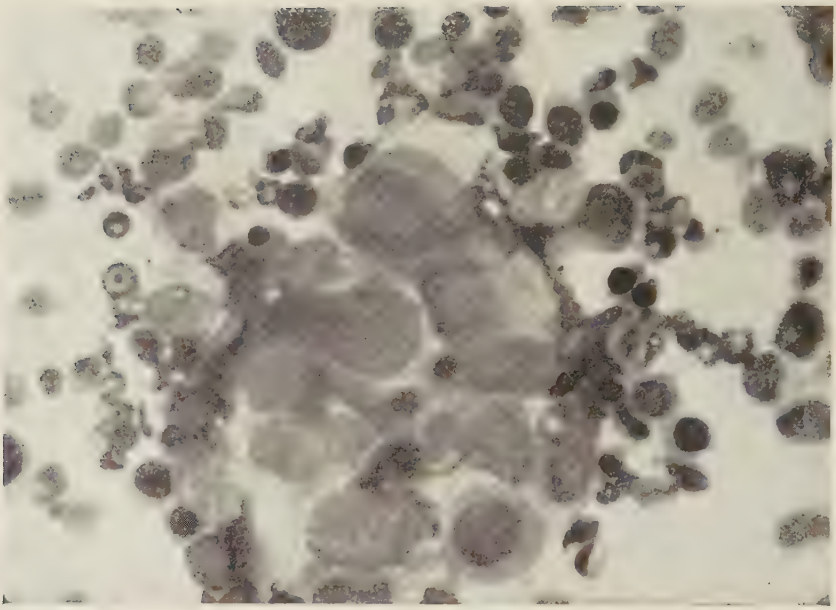
B) Signes cardio-vasculaires.

a) *Le pouls.* — Nous avons noté fréquemment une accélération du pouls. Les cancers non généralisés ne présentent en général pas de tachycardie. Les cancers avec métastases ont au contraire une tachycardie qui peut dépasser 90 par minute.

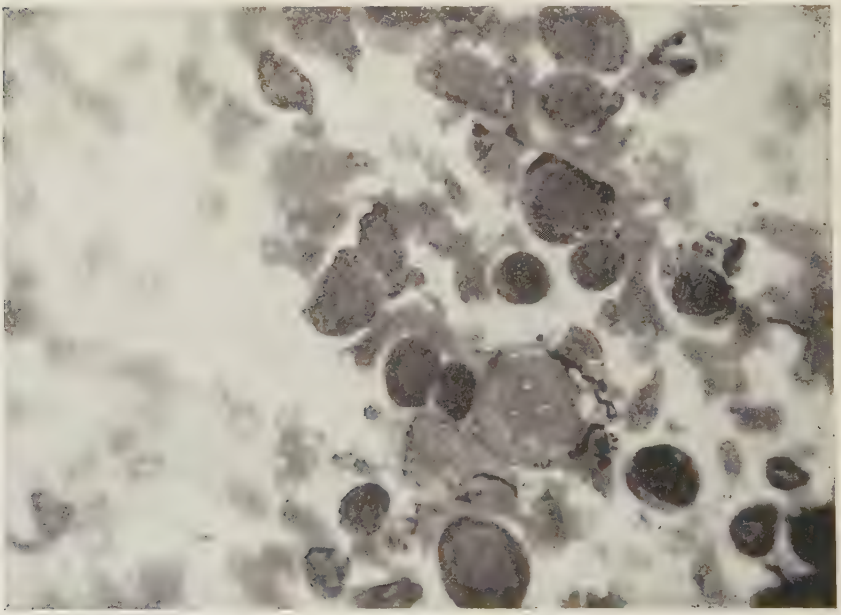
Stuart-Law avait déjà noté cette tachycardie chez les cancéreux. Il en faisait un signe d'hyperthyroïdisme, mais son affirmation n'est peut-être pas la vérité ?

b) *La tension artérielle.* — Elle est en général normale. Pourtant un peu supérieure à ce que l'on attendrait dans un cancer, puisque le chiffre moyen trouvé est de 15-9. Il est vrai que nos malades ont en moyenne 50 ans, mais ce sont des femmes.

Dans 4 cas sur 15, nous relevons une tension maxima de 24. Mais une de ces malades avait un âge très avancé. D'autre part, l'artériosclérose ou la ménopause peuvent agir sur cette tension indépendamment du néoplasme.



Amas de cellules cancéreuses dans la moelle sternale d'une malade atteinte d'un cancer du sein généralisé sous forme de myélose cancéreuse. Le protoplasme des cellules cancéreuses présente de nombreuses granulations lipidiques. Les amas de cellules sont entourés de Normoblastes et d'Erythroblastes.



Ce que l'on peut affirmer, c'est que la cachexie du cancer du sein ne s'accompagne pas d'hypotension, comme on pourrait être appelé à le croire.

c) *La numération sanguine.* — Son étude ne nous apporte pas de résultats nouveaux : une anémie légère, 4.200.000 globules rouges dans les cancers du sein non métastatiques ; une anémie plus marquée à 3.700.000 dans les cancers du sein avec métastase ; peu de réaction myéloïde et seulement 1 cas d'érythrocytose même parmi les 5 cancers du sein métastatiques que nous avons observés.

Cette proportion est faible, si on la compare à celle que donnent les divers auteurs dans les métastases osseuses du néoplasme du sein.

R. Perrot, dans sa thèse, cite 4 cas de cancers du sein avec myélémie sur 11 dont il donne les observations.

La réaction myéloïde est donc malgré tout fréquente. Mais elle est cependant très différente de ce que l'on observe au cours du cancer de la prostate, car sur 4 cas de cancer de la prostate cités par Perrot, *aucun* ne s'accompagne de myélémie.

Les résultats de la ponction sternale nous apportent deux documents intéressants. Grâce à l'obligeance de M. Mallarmé, nous avons trouvé, dans deux cas, une réaction érythroblastique assez importante que nous ne retrouvions pas concurremment dans la ponction sternale d'un cancer de la prostate. Ainsi, le cancer du sein et celui de la prostate, qui attaquent l'os de façon différente, l'un étant ostéolytique et l'autre condensant, donnent aussi des réactions médullaires assez opposées : érythroblastose dans le premier, aucune érythroblastose dans le second.

Il n'y a évidemment ici rien qui soit spécifique du cancer du sein, mais quelque chose d'électif qui nous paraît mériter d'être souligné.

C) Etude du système neuro-végétatif.

Pour apprécier le tonus du système végétatif, nous avons étudié l'état des pupilles et le réflexe oculo-cardiaque.

Nous pensions que peut-être ce système pourrait réagir sous l'influence de certains produits mis en liberté par le néoplasme.

Nos espoirs ont été déçus, car dans tous les cas, les pupilles étaient normales et le réflexe oculo-cardiaque seulement ralenti dans 4 cas sur 12 (moins 15), était tout à fait normal dans les 8 autres cas.

Il ne semble donc pas y avoir dans le cancer du sein ni hypertonie vagale ni hypertonie sympathique.

D) Le métabolisme basal.

Il est rarement modifié, du moins notablement, mais il suffit qu'il l'ait été au moins une fois de façon marquée pour mériter quelque attention.

Nous n'avons pas jugé à propos de l'étudier chez les malades dont le pouls était normal et l'état général stationnaire ou satisfaisant.

Nous ne l'avons étudié que chez les malades qui présentaient de la tachycardie et de l'amaigrissement massif.

Nos résultats sont :

une fois + 4.
+ 8.
+ 1.
+ 1.
une cinquième fois + *25.*

Ainsi, dans un seul cas, le métabolisme basal fut vraiment accru. Dans deux autres, il est subnormal et, dans les deux derniers, nullement modifié.

Nous nous permettons d'insister sur le cas qui nous a

donné un métabolisme élevé. Nous ne le croyons pas négligeable ; et Morratti est encore plus affirmatif que nous, puisque sur 16 cas de cancer du sein qu'il a étudiés, il trouve dans la moitié des cas une augmentation du métabolisme basal qui va de + 10 % à + 50 %, alors que dans d'autres cancers de la langue, du larynx, etc., les augmentations sont nulles ou moins élevées.

E) Études des fonctions ovariennes.

Les troubles ovario-utérins ont été très rarement signalés chez les malades atteintes de néoplasme du sein : et il ne semble pas que, chez des femmes encore jeunes, le développement de la tumeur ait un retentissement marqué.

Nous avons pensé que les sécrétions de la tumeur pouvaient avoir parfois une influence sur l'ovaire, et nous avons recherché systématiquement ces troubles chez les 24 malades que nous avons étudiées.

En général, notre enquête a été négative. On peut même dire que, chez les malades arrivées à la ménopause, aucune manifestation utérine ne s'est produite sous l'influence du développement de la tumeur ; *dans un cas* pourtant l'apparition de la tumeur a coïncidé avec la reprise de fortes hémorragies utérines répétées, hémorragies fort surprenantes puisque la malade avait atteint sa ménopause plus de deux ans auparavant. Dans un autre, mais qui concerne une femme de 36 ans, dont la menstruation était suspendue depuis plusieurs mois, les règles reparurent en même temps que se développait un nodule dans son sein.

On pourrait juger ces deux faits minimes. Nous les croyons, au contraire, très significatifs, et nous y reviendrons plus loin, en montrant comment ils s'accordent avec certaines recherches histologiques ou expérimentales que nous avons pu faire.

2° Etude des variations humorales au cours du cancer du sein.

Si la tumeur met en circulation des produits de sécrétion ou de résorption, il est à présumer que ces produits pourront se retrouver dans le sang.

La recherche en est difficile, parce que dans le complexe sanguin, les produits de la tumeur peuvent aisément passer inaperçus, alors même qu'ils seraient en assez grande abondance ; leur nature même se confond bien souvent et aisément avec celle des constituants normaux du sang.

Nous avons cependant tenté de faire une étude aussi complète que possible des différents éléments chimiques du milieu sanguin. Cette étude nous a donné quelques résultats intéressants, surtout en ce qui concerne *le cholestérol, le calcium* et *les phosphatases.*

a) La glycémie.

La glycémie nous a paru normale dans le cancer du sein, qu'il s'agisse d'un cancer bien limité opérable ou d'un cancer généralisé.

Sur 15 cas étudiés, la glycémie moyenne est de 0 gr. 96. Les chiffres les plus élevés ne correspondent pas aux tumeurs généralisées.

Freund, Roffo et Gentil ont trouvé une hyperglycémie légère dans le cancer en général avec augmentation du sucre protéidique, mais Bugnard n'a pas confirmé le fait dans le cancer du sein.

On voit que notre opinion se rapproche de celle de Bugnard.

Par l'étude de l'indice chromique résiduel, Polonovski, Grandclaude et Warembourg ont mis en évidence une augmentation des produits de dégradation du glucose dans le sang des cancéreux.

Nous n'avons point, plus qu'eux, fait ces recherches au cours du cancer du sein. Peut-être trouverait-on quelques indications pourtant, sur les troubles de la glyco-régulation au cours du cancer du sein dans l'étude de la glycémie expérimentale ?

Joltrain, Revesz, Slosse et Reding ont signalé l'augmentation de la flèche d'hyperglycémie. Mais Cartault n'a pas retrouvé de tels résultats au cours du cancer du sein.

Nous croyons donc qu'il faut conclure que la glycémie reste normale, et que les troubles de la glyco-régulation sont à peu près inexistants dans le néoplasme du sein.

b) Les lipides.

Nous touchons ici à une question capitale sur laquelle nous nous arrêterons plus longtemps.

Il faut d'abord poser en principe que le cholestérol sanguin est presque *toujours* élevé au cours du cancer du sein.

Dans 22 cas que nous avons étudiés, le taux moyen du cholestérol est de 2 gr. 12 et certains chiffres s'élèvent jusqu'à 3 gr. 10, l'augmentation existant dans le cancer opérable aussi bien que dans le cancer généralisé.

Cholestérol ‰.

1 gr.	2 gr. 11
1 gr. 50	2 gr. 13
1 gr. 62	2 gr. 13
1 gr. 66	2 gr. 14
1 gr. 66	2 gr. 15
1 gr. 72	2 gr. 35
1 gr. 76	2 gr. 50
1 gr. 82	2 gr. 88
1 gr. 87	3 gr.
1 gr. 87	3 gr. 10
1 gr. 90	3 gr. 10

Dans les observations de cancers du sein publiées, nous retrouvons des chiffres de 2 et 3 gr. donnés en particulier

par Lœderich, Ducuing, Schuh et leurs collaborateurs. Ces chiffres sont d'accord avec les dosages faits par Roffo et Bugnard chez la plupart des cancéreux.

Cette hypercholestérolémie, que l'on constate si fréquemment dans le cancer du sein, pourrait être certes attribuée aussi à l'âge et au sexe de la malade.

Nous croyons bien plutôt qu'elle est en corrélation avec la teneur élevée en cholestérine des tumeurs, que Roffo avait déjà signalée jadis, et que nous avons nous-mêmes vérifiée.

Comme nous l'expliquerons plus tard, en effet, en étudiant les effets de la radiothérapie et de l'intervention, nous avons tout lieu de croire, nous affirmons presque, que cette hypercholestérolémie vient de la tumeur, et qu'il s'agit là d'un produit de sécrétion tumorale. Si l'on préfère, nous croyons que dans la cholestérine trouvée dans le sang de ces malades, il y a une *cholestérine provenant des cancers du sein.* Il est difficile d'aller plus loin.

Nous dirons quelques mots aussi des *Lipides totaux* ; ceux-ci sont généralement légèrement accrus. Les chiffres que nous avons obtenus sont de 7 gr. 70, 9 gr. 60, 8 gr. 10, 5 gr. 40 et 5 gr. 20. Nous y ajouterons un chiffre de Lœderich qui est de 11 gr.

On ne peut pas ne pas rapprocher ces constatations de celles faites dans le cas de cancers expérimentaux par le goudron, par Sandrail, qui signale une augmentation constante des lipides totaux, portant spécialement sur les lipides non cholestériniques.

Nos résultats ne sont cependant point suffisants pour que nous donnions une conclusion plus précise que celle-ci : les *lipides totaux* sont en général *augmentés* dans le sang du *cancer du sein.*

c) Les protides

1° *Protides totaux.* — Le taux des albumines sanguines nous a paru assez souvent augmenté dans le cancer du sein. Dans

13 cas, où fut fait le dosage, le taux moyen des protides était de 80 gr. ce qui est un chiffre presque normal, à peine supérieur à la normale ; mais, sur ces 13 cas, 5 atteignaient 82 et même 88 gr.

Protides totaux	Sérine	Globuline	Rapport S/G
—	—	—	—
76 gr.	53	23	2,3
79 gr.	45	34	1,3
80 gr.	35	45	0,7
73 gr.	43	30	1,4
78 gr.	48	30	1,5
81 gr.	44	37	1,1
72 gr.			
79 gr.			
73 gr.	44	29	1,5
82 gr.	53	29	1,9
85 gr.	49	36	1,3
86 gr.			
88 gr.	49	39	1,2

Ces protides semblent garder à peu près leurs rapports normaux, du moins en général, et l'augmentation de la globuline par rapport à la sérine n'apparaît que rarement.

Le rapport sérine sur globuline est en moyenne de 1,3, sauf dans un cas où il s'abaisse à 0,7. L'hyperprotéinémie conserve donc son rapport normal, contrairement à ce qu'avaient noté MM. Loeper et Tonnet, au cours d'autres cancers, notamment du foie et de l'utérus.

Peut-être d'ailleurs le peu d'augmentation de la globuline tient-il au petit volume du néoplasme.

Nous reviendrons plus loin sur cette *protéinémie*. Nous la considérons comme *paradoxale*, étant donné la cachexie de certains malades chez qui nous l'avons observée.

2° *Produits de transformation des protides.* — L'urée est constamment normale, sauf un cas, de femme âgée il est vrai, atteignant 0,62. Mais les variations de l'azote résiduel et celles de l'acide urique méritent qu'on s'y arrête.

D'abord, le taux de l'azote résiduel. Celui-ci a été trouvé

accru par MM. Loeper et Tonnet, aussi par Bugnard, dans un certain nombre de cancers, dont un cancer du sein.

Nous avons trouvé, chez une de nos malades cachectiques sans lésion hépatique, le taux énorme de 0 gr. 32, mais nous nous garderions bien de conclure d'un cas assez exceptionnel.

En ce qui concerne l'acide urique, même impression. Nous trouvons 42, 43, 47 et deux fois 62 mgr., ce qui n'indique donc d'augmentation que dans deux cas sur cinq.

En conclusion, nous avons trouvé dans quelques cas de cancer du sein une *augmentation* des *albumines,* une fois l'augmentation notable de l'*azote résiduel*, et deux fois une augmentation appréciable de l'*acide urique.*

Nous ne doutons pas qu'il y ait dans ces variations minimes, mais appréciables, une conséquence de l'action de la tumeur elle-même.

d) Le calcium sanguin.

Convaincu de l'action du néoplasme du sein sur l'équilibre calcique de l'organisme, nous avons étudié avec soin la calcémie au cours de ces cancers.

Nos dosages, pour des raisons techniques actuelles, n'ont porté que sur le calcium total et nos malades furent tantôt des cancéreuses simples, sans métastases, tantôt des cancéreuses atteintes de métastases multiples, particulièrement osseuses et ostéolytiques.

Fait assez curieux, la statistique donne à peu près les mêmes résultats chez les premières que chez les secondes.

Sur 13 cas de cancers du sein sans métastases, la calcémie moyenne est de 106 mgr.

Sur 8 cas de cancers du sein avec métastases osseuses, la calcémie est encore en moyenne de 106 mgr.

Cancers sans métastases osseuses		Cancers avec métastases osseuses	
Ca	85 mgr.	Ca	91 mgr.
	94 mgr.		98 mgr.
	98 mgr.		100 mgr.
	99 mgr.		100 mgr.
	99 mgr.		103 mgr.
	101 mgr.		110 mgr.
	105 mgr.		125 mgr.
	110 mgr.		126 mgr.
	111 mgr.		
	112 mgr.		
	112 mgr.		
	120 mgr.		
	135 mgr.		

Les cancers avec métastases osseuses ne donnent même pas les chiffres les plus élevés, peut-être cependant une proportion un peu plus grande de chiffres élevés, mais il est bien évident que le fait de ne pas voir de métastases osseuses sur les radiographies ne veut pas dire qu'il n'y ait pas de cellules cancéreuses dans la moelle osseuse.

La lecture de ce tableau nous impose une remarque qui nous paraît très importante pour la thèse que nous défendons d'une activité ostéolytique du néoplasme du sein.

N'est-il pas curieux de voir que des tumeurs, sans aucune métastase et relativement minimes puissent donner, dans 6 cas sur 13, une calcémie qui dépasse 106 et 130 mgr. ?

N'est-il pas vraisemblable de penser que la tumeur du sein modifie la calcémie, bien avant même qu'elle n'ait atteint les os, et plus encore quand elle les a atteints ? Nous pensons donc que cette hypercalcémie n'est pas un fait du hasard, car elle se rencontre très fréquemment. Nous sommes convaincus que le cancer du sein a une part importante dans sa production ; nous disons d'ores et déjà que nous ne croyons pas qu'elle soit imputable, alors même qu'elles réagissent parfois, à l'action des parathyroïdes. Nous pensons fermement que le cancer du sein lance dans la circulation un *produit ostéolytique.*

Cette conception ne tient donc guère compte non plus du simple facteur mécanique ou congestif qui peut toucher l'os atteint de néoplasme, elle ne tient compte absolument que de la sécrétion de la tumeur elle-même ; mais il n'est pas douteux que plus la tumeur est généralisée, plus elle s'étend aux tissus, alors même qu'elle n'y est pas visible radiographiquement, plus elle est capable de déterminer des modifications de la calcémie.

Les conclusions que nous donnons, seront, croyons-nous, confirmées par les résultats de la radiothérapie, de l'intervention et aussi de l'expérimentation.

e) Les phosphatases.

D'ailleurs, l'étude des phosphatases vient à l'appui de cette manière de voir.

Nous avons appliqué au dosage des phosphatases sanguines la méthode bien connue de Bodanski.

On sait que les taux normaux varient entre 1,50 et 4 unités Bodanski.

Nous avons recherché les phosphatases dans 8 cancers du sein accompagnés ou non de métastases osseuses.

Voici les chiffres que nous avons obtenus :

6,5	U. B.	pas de métastase
5,5	U. B.	—
5,2	U. B.	métastase osseuse
5,3	U. B.	pas de métastase
5	U. B.	métastase osseuse
8,1	U. B.	—
9,5	U. B.	—
12,7	U. B.	—

En conclusion, les phosphatases sont augmentées dans tous les cas de néoplasmes du sein.

Quand il n'y a pas de métastases, elles oscillent entre 5 et 6,5 ; quand il y a métastases, elles atteignent 9 et 12 unités.

Si nos dosages de calcémie n'étaient pas absolument d'accord avec ceux effectués par les auteurs, qui ne s'attachent guère qu'à la calcémie des cancers métastatiques osseux, nous voyons que nos dosages de phosphatases sont, au contraire, analogues aux leurs.

Boyer, Duvoir, Layani et Pautrat trouvent en effet les phosphatases élevées au cours de cancers, quand il existe des métastases osseuses.

Nous ajouterons que nous les trouvons même accrues quand il n'y a pas de métastases ; seulement plus élevées quand il y en a.

Le taux des phosphatases sanguines, le fait est bien connu, est le reflet de l'activité de la phosphatase sécrétée par la cellule conjonctive de l'os. Pour Allbricht, Bauer, cette dernière constitue le test de l'activité des cellules ostéoblastiques. Mais pour Duvoir, Layani et Pautrat son augmentation traduit l'hyperfonctionnement de la cellule osseuse, dans le sens ostéoblastique ou ostéoclasique ; elle est en somme le reflet de l'activité de cette cellule.

Si cette hypothèse est exacte, l'activité de la cellule osseuse est augmentée chez les cancéreux du sein, par la seule présence des cellules cancéreuses, sans qu'il soit besoin même que ces cellules soient dans l'os ou à son contact. Même quand la cellule cancéreuse se réfugie dans l'os ou s'y développe, elle n'agit pas sur cet os comme un simple corps inerte ou comme un instrument de destruction mécanique, mais bien comme un agent chimique.

L'action irritative spéciale de la cellule cancéreuse sur les cellules osseuses apparaît donc comme assez spécifique et nous croyons que l'hypothèse d'une action ostéolytique des cellules néoplasiques est extrêmement vraisemblable.

FORMES CLINIQUES

De ce tableau émergent déjà quelques syndromes et quelques modifications humorales importantes. L'association des phénomènes cliniques et des réactions humorales permet de distinguer trois syndromes cliniques principaux :

1° le syndrome d'hyperthyroïdisme ;
2° le syndrome d'hyperovarie ;
3° le syndrome ostéolytique.

I. — Syndrome d'hyperthyroïdisme.

Nous l'avons retrouvé d'une façon bien frappante chez une malade que nous avons examinée. Le cas, pour unique qu'il soit, n'en est pas moins intéressant. Il s'agissait d'une femme de 56 ans, bien portante jusqu'alors, et présentant depuis un an, un néoplasme assez volumineux, mais non ulcéré du sein droit avec adénopathie axillaire.

La malade présentait en outre quelques métastases osseuses au niveau des côtes, du bassin et du crâne. Nous fûmes frappés :

1° de son amaigrissement massif. En quelques mois, elle avait maigri de 30 kilos ;

2° d'une tachycardie importante de 100 pulsations par minute ;

3° de troubles vaso-moteurs : rougeurs diffuses et passagères de la face et du cou ;

4° enfin, d'une hypertension à 22-9, malgré une cachexie importante.

Cette femme évidemment, ne présentait pas de tremblements, pas de troubles du caractère, pas d'exophtalmie.

Dans ses antécédents, rien ne permettait de supposer qu'elle eût déjà présenté des signes d'hyperthyroïdie.

Le métabolisme basal pratiqué montra une augmentation de + 25 %.

Nous avons suivi cette malade pendant 2 mois, et, bien que les lésions ne s'amendassent point, nous avons observé une légère régression des symptômes ci-dessus indiqués.

Le pouls se stabilisa à 80.

Le poids se maintint à 34 kilos.

Les troubles vaso-moteurs disparurent.

Un épanchement pleural fit son apparition.

Le métabolisme basal, malgré cet épanchement, s'abaissa a + 8 %, ce qui montrait bien qu'il n'était pas en rapport avec des phénomènes mécaniques.

La régression des symptômes d'hyperthyroïdisme nous apparaît attribuable à la cachexie. Nous ne pensons pas qu'elle ait une grosse importance contre la thèse que nous développons.

Bien plus importantes sont les modifications antérieures et qui persistent pendant un mois, parce qu'elles constituent un syndrome d'hyperthyroïdisme indiscutable.

Reste à savoir comment et pour quelle raison peut se constituer ce syndrome ?

Nous avons déjà dit que dans les cancers généralisés du sein, nous avions trouvé une tachycardie élevée, que le métabolisme basal, en général peu accru, ne nous permettait pas encore de parler d'hyperthyroïdie secondaire au cancer. Mais Moratti, dont nous avons déjà cité le nom plus haut, plus heureux que nous, a trouvé dans 8 cas sur 16 de cancers du sein, un accroissement marqué du métabolisme de base.

Il semble donc bien que l'hyperthyroïdie ne soit pas exceptionnelle dans le cancer du sein et que notre observation ne soit pas unique.

Reste à savoir comment le cancer du sein détermine ces réactions thyroïdiennes ?

Peut-être, est-ce par l'action sur le corps thyroïde des produits de dégradation protéiques, venus de la tumeur, car on sait, par les recherches de Carrel, Florentin et Weiss, que l'injection d'une substance protéique provoque assez fréquemment un hyperfonctionnement thyroïdien. Mais cet hyperfonctionnement est transitoire. Peut-être peut-on parler de la sécrétion par la tumeur d'une hormone thyréotrope, dont malheureusement les preuves ne peuvent être faites ? Peut-être encore de la sécrétion par cette même tumeur d'une hormone émaciante, agissant à la manière de la thyroxine, peut-être du groupe des substances sympathomimétiques ? Mais cette dernière hypothèse n'est encore basée sur aucun fait précis.

Directe ou indirecte, l'augmentation du métabolisme de base existe dans certains cas de cancers du sein ; elle est sous l'action de la tumeur, de sa sécrétion ou de sa résorption.

II. — **Syndrome d'hyperovarie.**

Une malade de 53 ans, dont les règles avaient disparu depuis 2 ans, présente au niveau du sein un nodule cancéreux.

Coïncidant avec l'apparition de cette tumeur, tout au moins avec sa constatation par la malade, apparaît une forte hémorragie utérine durant 3 jours, avec pesanteur abdominale, qui fait croire à la malade qu'elle a retrouvé sa menstruation ; et, pour donner à cette hémorragie plus de valeur encore, nous ajouterons qu'elle se reproduit 3 fois, à 4 et 6 semaines de distance.

La malade fut examinée du point de vue gynécologique. Elle ne présentait rien d'anormal, ni fibrome ni kyste.

La coïncidence entre la constatation de la tumeur du sein et l'hémorragie utérine se renouvelant plusieurs fois est frappante. Elle nous imposait la recherche de la folliculine dans le sang de la malade. Le résultat de notre examen

fut négatif, mais la quantité de sang trop minime rend ce résultat sans valeur.

Y eut-il dans ce sang de la folliculine, on aurait pu se demander si la folliculinémie accidentelle de cette malade, avec une réapparition des règles, n'avait pas en même temps excité la réaction du sein ?

Mais la malade fut opérée, et les hémorragies utérines cessèrent. Dans la tumeur, nous avons trouvé des cellules claires, extrêmement abondantes, contenant des inclusions lipidiques, cholestériniques nombreuses, avec même quelques cellules se colorant en brun par l'acide osmique, et que nous avons appelées cellules osmiaffines.

Une autre malade, celle-là âgée seulement de 36 ans, était aménorrhéique depuis plusieurs mois. Survient la tumeur du sein qui augmente rapidement. Peu de temps après apparaissent les époques au moins pour quelque temps régulières.

Ces deux observations sont suggestives. Nous avons pensé qu'elles témoignaient d'une relation certaine entre le cancer du sein et l'ovaire, d'une action de ce cancer sur l'ovaire.

Nous avons alors recherché à plusieurs reprises la folliculine dans le sang et les urines d'autres cancéreuses du sein.

Le manque actuel d'animaux de laboratoire ne nous a pas permis de faire cette épreuve aussi fréquemment et largement que nous l'aurions voulu.

1° Recherches dans le sang.

a) Malade de 60 ans, troubles ovariens.
Test d'Allen et Doisy négatif.

b) Malade de 69 ans, sans troubles ovariens.
Test d'Allen et Doisy négatif.

2° Recherches dans l'urine.

Test de Doisy et Courty.

c) Malade de 56 ans, sans troubles ovariens.
Test négatif (Moins de 10 γ par 24 h.).

d) *Malade de 57 ans, sans troubles ovariens.*
Résultat très positif.

Proportion bien minime de constatations positives, puisque nous ne retrouvons de folliculine que dans 1 cas sur 4 et seulement dans les urines.

Nous ne pensons pas qu'on puisse parler dans ce cas, étant donné l'âge de la malade, de folliculinie physiologique.

Nous rappelons que Dingemamse, Hart, de Jonhg et Laqueur ont constaté dans le sang de sujets porteurs de carcinomes, une teneur parfois élevée d'hormones sexuelles féminines. Ce phénomène est à rapprocher aussi des résultats que nous rappellerons plus loin de Zondek et de Fiessinger, qui ont trouvé chez des malades atteints de cancers génitaux du Prolan A dans les urines.

L'hyperovarie que nous avons observée, la présence de folliculine dans les urines de nos malades, peuvent être dues à une action du cancer sur l'hypophyse.

On sait en effet, que dans les cancers on a quelquefois constaté un hyperfonctionnement hypophysaire. Cet hyperfonctionnement a été retrouvé par Guyer, Claus, et Euen l'a reproduit par l'injection de produits de dégradation protéique.

Nous ne voyons pas pourquoi il ne serait pas dû à la sécrétion même de la tumeur. Nous ne voyons même pas pourquoi une tumeur du sein ne pourrait sécréter un produit voisin de la folliculine.

Lœwe, Raudenbusch et Voss n'ont-ils pas retrouvé de la folliculine dans les tumeurs?

Mme Dobrovolskaia-Zavadskaia n'a-t-elle pas trouvé, dans les tumeurs de la mamelle de la souris, un produit voisin de la folliculine? Nous dirons que nous en avons, nous-mêmes, retrouvé dans le cancer du sein, et fait apparaître le test d'Allen et Doisy par injection d'extrait de tumeur à la souris.

Ces faits nous paraissent prouver que le cancer du sein peut sécréter des corps œstrogènes, comme l'étude clinique de notre malade permettait de le supposer.

III. — **Syndrome ostéolytique.**

Nous avons rencontré fréquemment ce syndrome en clinique. Dans 6 cas sur 27, c'est-à-dire dans une proportion considérable qui représente à peu près 25 %, nous avons constaté des métastases osseuses diffuses de type toujours *ostéolytique* et jamais condensant.

Il est à peine besoin d'insister sur les douleurs osseuses en général sourdes qui traduisent ces métastases, sur la fracture spontanée qui peut en accuser le développement, sur la paraplégie d'apparition brutale qui succède à l'effondrement d'un corps vertébral.

Dans tous nos cas, l'atteinte de l'état général était très profonde et marquée, l'amaigrissement important, massif et rapide.

Les clichés de radiographie montrent la présence de taches claires plus ou moins régulières, arrondies, en général de la dimension d'un pois à celle d'une pièce de monnaie, parfois isolées, souvent confluentes, donnant bien l'impression de confettis répartis sur les os longs, sur le crâne, sur le bassin, voire sur les côtes et sur toutes les côtes.

Au pourtour de ces taches n'existe, répétons-le, aucune condensation de l'os. Le squelette est généralement décalcifié, les travées osseuses sont peu apparentes ; le périoste

n'est pas épaissi : le bassin, au niveau duquel les images lacunaires sont souvent extrêmement confluentes, prend un aspect flou, pommelé et est le siège d'une manifeste décalcification osseuse.

Ces lèsions ostéolytiques s'accompagnent fréquemment de lésions secondaires : tassement des corps vertébraux, fracture du col fémoral, effondrement de la cavité cotyloïde ; tous accidents qui montrent l'extrême fragilité des os et leur pauvreté en calcium.

La présence des cellules cancéreuses dans l'os peut être affirmée par la ponction sternale, qui montre des cellules néoplasiques nombreuses, au milieu d'éléments médullaires.

Il est remarquable de voir que ces paquets de cellules cancéreuses sont souvent entourés par un grand nombre de normoblastes qui sont plus abondants en ce point, au voisinage de la cellule qu'en tout autre point de la moelle.

Nous donnons d'ailleurs, à la fin de ce travail, une figure de ces lésions.

Ces éléments cancéreux constatés par la ponction sternale ne se rencontrent pas seulement dans les cas de cancers du sein où les métastases sont perceptibles à l'œil ou aux rayons X. Ils se rencontrent aussi dans des cas où cliniquement, radiologiquement, l'os apparaît absolument intact, où sa décalcification seule est apparente mais où il n'y a ni taches ni géodes constituées. Il s'agit, à notre sens dans ces cas, *de myélose et non d'ostéose*, les cellules cancéreuses se réfugiant dans la moelle en quelque sorte, s'y multipliant sans faire de gros dégâts osseux, sans réaliser de nodules ni de tumeurs, mais exerçant cependant en ce point leur pouvoir ostéolytique habituel.

Les observations de métastases osseuses dans le cancer du sein, métastases visibles seulement, ont été étudiées par Costes dans sa thèse, par Mme Laborde, Welti, Bérard, Bernard, Mocquot, etc...

Les aspects radiologiques décrits par ces auteurs sont entièrement comparables aux nôtres.

Depuis ces publications, des examens de Mallet et d'autres auteurs, ont fait voir la fréquence vraiment curieuse, impressionnante, des cellules cancéreuses, indépendantes en quelque sorte, disséminées dans la moelle des os en apparence saine.

Les métastases des cancers du sein sont très fréquemment ostéolytiques. C'est un fait remarquable. Toutes nos observations concernent des cancers ostéolytiques. Nous ne nions pas que les métastases ostéocondensantes puissent exister elles aussi, mais elles sont rares dans le cancer du sein, alors que, nous ne craignons pas de le répéter, elles sont très fréquentes, presque constantes, dans le cancer de la prostate.

L'anatomie pathologique nous apporte d'ailleurs la solution de ce problème. Dans les métastases ostéolytiques du cancer du sein, le tissu osseux est remplacé par des cellules néoplasiques, incluses dans des alvéoles grêles, les lamelles osseuses sont détruites ; à la périphérie de chaque nodule cancéreux, le tissu osseux est d'abord dissous, puis remanié et remplacé progressivement par un tissu fibreux exubérant. Certains ont parlé d'une métaplasie fibroïde de l'os (Costes), de cirrhose osseuse que Recklinghausen nous avait déjà décrite.

Nous ne discuterons pas l'imperfection de ce mot de cirrhose osseuse, le mot de sclérose suffirait certainement ; nous dirons seulement que nous avons nous-mêmes observé une coupe de métastase osseuse de cancer du sein avec le plus grand soin et constaté aussi des lésions analogues à celles de ces auteurs : des îlots et des traînées de cellules cancéreuses infiltrés dans un tissu d'aspect entièrement fibreux ; les cellules osseuses de voisinage ayant presque complètement disparu comme corrodées dans le processus voisin. La disparition du calcium est à ce point marquée, que lorsque l'on fait, comme nous l'avons pratiqué,

le dosage du calcium dans l'os malade, on ne trouve parfois que le chiffre de 17 grammes pour 1.000 d'os sec, ce qui est un taux extrêmement bas puisque l'os frais donne jusqu'à 200 grammes et plus pour 1.000.

La différence entre les lésions que provoquent ces métastases ostéolytiques et les métastases condensantes est notable.

Dans ces dernières, certes, on constate aussi des cellules néoplasiques ; mais dans le tissu fibreux lui-même apparaissent des cellules ayant figure d'ostéoblastes, et qui vont vraiment fabriquer de l'os. Ces cellules ostéoblastiques sont-elles de véritables ostéoblastes, ainsi que le croit Costes, ou ne sont-elles pas, comme le pense Recklinghausen, des cellules cancéreuses qui joueront ce rôle ostéoblastique ?

Toujours est-il que dans les cancers ostéocondensants la réaction ostéoblastique est assez marquée, alors qu'elle est nulle dans les cancers ostéolytiques du sein. Ces deux phénomènes inverses sont aussi importants pour classer et étiqueter les sécrétions des cellules cancéreuses elles-mêmes que la sclérose et la fibrose sont intéressantes pour classer les produits solubles adhérents du bacille tuberculeux.

Nous n'avons pas discuté dans la production de l'ostéolyse l'action de l'hyperhémie ou de l'ischémie. C'est que nous ne croyons pas que ces deux processus soient suffisants pour expliquer l'ostéolyse. Il n'y a en effet, aucune raison pour que de tels phénomènes ne puissent pas se produire aussi au niveau des métastases prostatiques.

Nous croyons donc que la cellule cancéreuse du sein possède fréquemment un pouvoir ostéolytique, et qu'au contraire, la cellule cancéreuse de la prostate a une action condensante et ostéoblastique.

Ce pouvoir ostéolytique n'est pas dû à une simple action mécanique d'envahissement cellulaire, mais vraisemblablement à un produit ostéolytique sécrété par la cellule.

Ceci nous paraît d'autant plus vraisemblable que dans deux observations, citées par Costes de cancers du sein, on constate à distance des lésions ostéolytiques, sans aucune infiltration cancéreuse. D'autre part, l'étude de la calcémie dans les cancers du sein nous apporte encore des arguments en faveur de notre hypothèse. L'hypercalcémie est en effet fréquente, aussi bien dans les cancers avec métastases que dans les cancers sans métastases radiologiquement constatables.

Il n'y a à ces phénomènes que deux explications : l'existence d'une réaction hyperparathyroïdienne secondaire ou l'existence d'une sécrétion hypercalcémiante propre à la cellule cancéreuse.

Nous ne nions pas que l'hyperplasie parathyroïdienne peut exister dans le cancer du sein, spécialement quand il est métastatique. Les observations de Klemperer Bernard, Mocquot, Ducuing, Welti sont, à ce sujet, très confirmatives.

Ces auteurs, au cours d'une ostéose diffuse d'un cancer du sein, ont retrouvé des lésions évidentes : adénome dans l'observation de Klemperer, hyperplasie dans les autres observations. Et nous sommes les premiers à reconnaître que ces cas s'accompagnaient d'une hypercalcémie particulièrement élevée, atteignant 138, 152 et 192 mgr.

Nous ne ferons aucune remarque sur l'interprétation donnée par certains auteurs à leurs figures d'hyperfonctionnement parathyroïdien. Nous avons l'impression cependant que certaines lésions constatées sont fragiles. Nous insisterons plus sur les travaux d'Erdheim, Oberling, qui ont montré que dans l'ostéoporose expérimentale, dans l'ostéomalacie, l'hypertrophie parathyroïdienne n'est pas une réaction primitive mais secondaire, une réaction de défense à la déperdition calcique, et nous ne voyons pas pourquoi, dans le cancer du sein, les modifications de la calcémie ne seraient pas primitives et l'hypertrophie secondaire.

Ajoutons d'ailleurs que cette hyperplasie parathyroïdienne est loin d'être constante.

Nous avons observé une malade atteinte de cancer du sein avec métastases osseuses ostéolytiques extrêmement étendues. La calcémie était de 126 mgr., ce qui est déjà important et les parathyroïdes (examinées avec le plus grand soin) étaient absolument normales.

Nous pensons donc que cette hypertrophie parathyroïdienne est inconstante et, quand elle existe, n'est qu'un phénomène secondaire. L'hypercalcémie provoquée par la tumeur nous paraît, au contraire, primitive.

Nous revenons donc à l'hypothèse d'un produit ostéolytique sécrété par la tumeur cancéreuse, et nous pensons que cette hypothèse trouve sa confirmation dans les résultats expérimentaux que nous citerons plus loin.

En conclusion, l'étude clinique nous a montré, au cours du cancer du sein :

— Tachycardie fréquente.
— Métabolisme basal parfois élevé.
— Cholestérol très fréquemment élevé.
— Protides totaux, calcémie, phosphatases, accrus.

Elle nous a permis en outre d'individualiser trois syndromes à la fois cliniques et chimiques :

— Syndrome ostéolytique, fréquent.
— Syndrome d'hyperthyroïdisme, rare.
— Syndrome d'hyperovarie, également rare.

Nous verrons dans nos études histologiques, chimiques et expérimentales, la confirmation et l'explication de ces conclusions.

Observations	Glycémie en gr.	Cholestérol en gr.	Protides en gr.	Ca en mgr.	Phosphatases	MB
Cancers opérés :						
1° Epi. pseudo-glandulaire, sans métastases, sans troubles ovariens :						
Avant opération.....	1,08	2,35		105	6,5 UB	
Après.....	1,12	2,75				
2° Epi. nodulaire, sans métastases, sans troubles ovariens :						
Avant opération.....	1,32	2,41	85 S = 49 G = 36	98		
Après.....	1,17	2,14	79	99		
3° Epi. tubulé alvéolaire, présence de lipoïdes, sans métastases, sans troubles ovariens :						
Avant opération.....	1,08	1,76	80 S = 45 G = 35	85		
4° Epi. infiltré sans métastases sans troubles ovariens :						
Opération avant.....	0,75	3	76 S = 53 G = 23	111		
après.....	0,99	2,30		88		
5° Epi. cylindrique infiltré, lipides rares, sans métastases :						
Opération avant.....	1,18	1,66				
après.....		1,36				
6° Epi. tubulé, présence lipoïdes et de cellules osmiaffines, sans métastases :						
Opération avant.....		3,10				
après.....		1,17				
7° Epi. infiltré et lobulé, sans métastases :						
Opération avant.....		1,82	80 S = 35 G = 45	99		
après.....		1,60		98		
8° Epi. glandulaire sans métastases :						
Opération avant.....	0,87	2,50	78			
après.....		1,86	83	101		

Observations	Glycémie en gr.	Cholestérol en gr.	Protides en gr.	Ca en mgr.	Phosphatases	MB
9° Epi. à cellules claires, présence de lipoïdes :						
Hyperovarie						
Opération avant.....	1,32	2,50		109		
après	0,70	2,14		90		
Cancers et radiothérapie :						
1° Métastases ganglionnaires et vertébrales après opération :						
Après radiothérapie.....	0,84	0,90	88 S = 49 G = 39	88	5 UB	
2° Epi. nodulaire sans métastases :						
Radiothérapie avant	1,01	3,10		94		+ 4
après.....	1,32	2,16		81		
3° Epi. infiltré des deux seins, métastases pleurales						
Radiothérapie avant	0,88	1,87	S = 54 G = 28	99	5,5 UB	+ 1
après.....	1,10	2,30	82			
4° Epi. des deux seins, métastases pleurales.						
Radiothérapie avant		1,87	81 S = 44 G = 37	112		
après.....		2,20	84 S = 52 G = 32	91		
5° Métastases vertébrales après opération :						
Radiothérapie avant		1,87	73 S = 43 G = 30	100	5 UB	
après.....		1,50	83 S = 44 G = 39			
6° Epi. nodulaire sans métastases :						
Radiothérapie avant	0,70	1,50		120		
après.....	1,04	2,44		93		
Cancers sans traitement :						
1° Néo. opéré avec métastase claviculaire :						
Avant radiothérapie		2,11		90		

Observations	Glycémie en gr.	Cholestérol en gr.	Protides en gr.	Ca en mgr.	Phosphatases	MB
2° Néo. infiltré avec métastases osseuses ostéolytiques. Rares lipoïdes.....		1	78 S = 48 G = 30	103	12,7 UB	
3° Néo. infiltré avec métastases osseuses ostéolytiques	0,80			103	9,5 UB	
4° Néo. infiltré très nombreuses métastases osseuses ostéolytiques		2,88		100		+ 8
5° Néo. nodulaire avec métastases ostéolytiques.....	0,91	2,15	79 S = 45 G = 34	110	2,5 UB	+25
6° Néo. infiltré avec métastases très ostéolytiques ...				126		
7° Epi. infiltré avec enclaves nombreuses de graisse et de lipoïdes, métastase orbitaire.....	0,80	1,72		91	8,5 UB	
8° Epi. infiltré avec métastases ostéolytiques chez un homme				104		
9° Epi. nodulaire avec métastases cutanées et médiastinales.....		2,13		135		
10° Epi. des deux seins et métastases sous-cutanées..			73 S = 44 G = 29	112	5,5 UB	+ 1
11° Epi. nodulaire sans métastases	0,70	2,13	86	101		
12° Epi. nodulaire sans métastases osseuses				125		

CHAPITRE II

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DU CANCER DU SEIN

Dans leur beau livre, sur le cancer du sein, Delbet et Mendaro, apportant quelques modifications aux descriptions classiques, ont donné la classification suivante :

Ils considèrent d'abord des *Epithéliomas cubocylindriques* qui sont les plus fréquents et qui comprennent eux-mêmes des variétés multiples :

Epithéliomas en rognons, pleins ou creux, suivant qu'ils ont conservé ou perdu leur polarité sécrétoire.

Epithéliomas polyadénomateux, dont les cavités acineuses rappellent un peu le sein normal.

Epithéliomas tubulés, avec des cavités sinueuses irrégulières.

Epithéliomas dendritiques, dont les franges sont caractéristiques.

Tous ces épithéliomas contiennent fréquemment de la mucine soit dans leur cavité, soit dans la cellule même au niveau du pôle sécrétoire.

De ces épithéliomas se rapprochent les

Epithéliomas périthéliomateux, dont les cellules s'implantent en rayons sur un axe conjonctivo-vasculaire et prennent un aspect en palissade.

Dans ces dernières tumeurs, les cellules éloignées de l'axe sont en voie de nécrose : elles se groupent dans des cavités kystiques souvent hémorragiques, car les parois des vais-

seaux sont fréquemment détruites par les cellules du néoplasme. Ces cellules nécrosées en contact avec les vaisseaux peuvent donc y excréter leurs produits de désintégration.

Il existe encore des *Epithéliomas pavimenteux*, développés aux dépens des cellules de l'épithélium de revêtement assez rares d'ailleurs et qui ne nous intéressent pas pour notre étude.

On peut d'ailleurs, à l'instar de Delbet et Mendaro, reconnaître encore d'autres variétés, basées sur la forme ou l'aspect de chacune des cellules des :

Epithéliomas polymorphes, où les cellules sont irrégulières, les unes cylindriques et les autres vésiculeuses, des

Epithéliomas gigantocellulaires, où les cellules présentent, comme le nom l'indique, un volume anormal et sont souvent indépendantes ; des

Epithéliomas en cytolyse dont le protoplasma est disloqué, pâle, souvent granuleux, dont les produits nettement visibles à la coloration de Malory se répandent dans les espaces intercellulaires et la circulation ; enfin, des

Epithéliomas à cellules claires, qui forment comme une mosaïque transparente dont tous les éléments sont à peine colorables, dont le cytoplasme est comme vidé et qui ressemblent en tous points aux hypernéphromes.

Cette classification est certainement exacte, mais peut-être un peu compliquée ; il nous semble que celle de Roussy et Leroux correspond plus exactement à ce que nous avons observé.

Ces auteurs ne distinguent, en fait, que trois variétés :

1° *L'épithélioma glandulaire* qui rappelle plus ou moins l'aspect des acini et dont la structure comporte des tubes et des cavités de dimensions variables ; les cellules y sont disposées sur plusieurs couches, volumineuses, et plus ou moins cylindriques ; les cavités renferment des produits de

sécrétion et des boules de mucus colorées par le muci-carmin ;

2° *L'épithélioma alvéolaire* qui est constitué par des cellules polygonales tassées les unes contre les autres et formant les alvéoles cancéreuses. Le centre de ces alvéoles a souvent un aspect nécrotique formé par une masse granuleuse acidophile ;

3° *Les épithéliomas infiltrés*, qui n'ont aucune architecture précise et qui dessinent de fines coulées de cellules cylindriques, cubiques ou polymorphes, infiltrant le stroma.

Nous avons nous-même étudié un grand nombre de cancers du sein et nous nous excusons de les classer encore différemment.

Ce sont :

1° *Des épithéliomas glandulaires* dont les tubes ou les acini rappellent les formations semblables de la glande normale ;

2° *Des épithéliomas pleins* qui forment des masses plus ou moins volumineuses de cellules polyédriques, tassées les unes contre les autres ;

3° *Des épithéliomas tubulés* dont les tubes sinueux sont formés de plusieurs assises de cellules cylindriques, plus ou moins modifiées ;

4° *Des épithéliomas alvéolaires* dont les cordons alvéolaires entourent une cavité souvent apparente et dont certaines cellules sont ballonnées ;

5° *Des épithéliomas colloïdes*, assez rares, qui se présentent sous forme de cordons limités par un tissu conjonctif muqueux qui prend la coloration par le muci-carmin ;

6° *Des épithéliomas pénicillés*, enfin, dont les cellules envahissent le stroma en fines coulées désordonnées et ont perdu pour la plupart leur caractère cylindrique initial et qui sont, croyons-nous, les plus intéressants au point de vue de leur sécrétion interne.

Comme on a pu le voir, il existe dans beaucoup d'épithé-

liomas glandulaires, une certaine quantité d'un produit colorable par le muci-carmin et qui n'est autre que la *mucine*. L'origine de cette mucine est discutée ; pour Ménétrier, Delbet et la plupart des auteurs, elle est sécrétée par la cellule cancéreuse ; dans les cancers colloïdes la polarité fonctionnelle est inversée et la sécrétion, déjà visible dans la cellule elle-même, ne se déverse plus dans les cavités acinoïdes qu'elle borde, mais dans le tissu conjonctif périphérique qu'elle refoule peu à peu.

Il semble qu'il faille distinguer cette substance muqueuse authentique de la substance colloïde moins fortement colorable par le muci-carmin, qui serait due, d'après Roussy et Leroux, à la transformation muqueuse du tissu conjonctif au contact des cellules néoplasiques. Ce métamorphisme semble assez analogue à celui qu'on observe dans le cylindrome.

Quoi qu'il en soit, il existe incontestablement des épithéliomas glandulaires qui sécrètent du mucus : ce mucus se répand dans le tissu conjonctif et la circulation générale. Ce sont dans la classification physiologique de Delbet, si intéressante, les *épithéliomas de sécrétion muqueuse.*

40 % des cancers du sein, pour Delbet, auraient ce caractère et leur malignité serait assez peu considérable. Il existe aussi des épithéliomas non sécretants, mais qui, sans doute, sécrètent aussi quelque chose, qu'il est plus difficile de déterminer ; certains auraient, d'après Delbet, une affinité particulière pour les vaisseaux, donc une tendance à y déverser leur sécrétion et mériteraient le nom d'hémophiles.

Nous nous efforcerons, dans le chapitre suivant, par une étude aussi complète que possible des éléments chimiques constitutifs de la tumeur et des réactions histologiques de ces différents produits d'élaboration, de désintégration ou de sécrétion, de préciser la nature des substances contenues dans ces cellules, leur passage dans le sang et les modifications qu'elles y peuvent apporter.

CHAPITRE III

I. — LA CELLULE DU CANCER DU SEIN

Nous rappellerons d'abord qu'elles sont les caractéristiques de la cellule cancéreuse au niveau du sein : élément de développement hâtif plutôt qu'anarchique, exubérant et incomplet, dévié dans son orientation plus encore que dans sa forme, rappelant par sa morphologie et sa structure les éléments glandulaires ou canaliculaires dont il provient, sans pourtant les reproduire exactement.

A) **Le noyau.**

Il est volumineux et offre parfois des dimensions doubles ou triples de celle d'une cellule normale. Le rapport nucléo-plasmique $\frac{N}{P}$ est augmenté comme dans tous les tissus embryonnaires à cellules jeunes, ce qui explique les augmentations importantes des nucléo-protéides trouvées par Pétry, dans les cancers du sein.

La chromatine est très basophile, contribuant à donner à la cellule une teinte foncée. Les formations nucléaires sont acidophiles, très apparentes. Elles figurent tantôt un gros nucléole, tantôt de nombreux grains répartis dans la chromatine. L'irrégularité du noyau est habituelle. Ses contours présentent des excavations ou des pseudopodes et la membrane nucléaire est festonnée. Ce noyau peut être unique, mais il existe aussi des cellules géantes à noyaux multiples,

comme il existe des épithéliomas méga-cellulaires. Les divisions cellulaires sont amitotiques avec étranglement nucléaire, ou bien encore mitotiques avec des figures de caryocinèse. Cette caryocinèse peut être normale ou anormale, les masses chromatiques étant réparties de façon inégale.

Ces caractères sont ceux de toutes les cellules cancéreuses, et il n'y a rien à en dire de particulier pour le cancer du sein. D'ailleurs, dans la description que nous venons de faire du noyau, il n'existe encore que la preuve de son activité et de son exubérance.

B) **Le cytoplasme.**

Le cytoplasme peut présenter des aspects très variables. Habituellement, l'aspect en est homogène. Il se colore à la fois par les colorants basiques et acides. Mais la coloration basique domine en général, d'où la teinte plus foncée des cellules cancéreuses que celle des cellules normales de l'organe correspondant.

Il est à peu près impossible de distinguer, comme on peut le faire dans certaines glandes, des tumeurs à cellules basiques et des tumeurs à cellules acides. Il est pourtant évident que certaines tumeurs contiennent un plus grand nombre de cellules basiques ou de cellules acides. Mais nous ne pouvons dire la raison ou les conséquences de cette coloration.

La teinte du cytoplasme est homogène et l'on ne voit, semble-t-il, pas de grains basophiles ou acidophiles distincts, comme on peut les voir dans les cellules de la pituitaire, par exemple.

Ajoutons que le cytoplasme peut être en quelque sorte ballonné et distendu par un liquide plus ou moins abondant. Dans la cellule cancéreuse d'ailleurs, l'hydrophilie est fréquemment exagérée ; elle paraît liée à la teneur exa-

gérée en cholestérine, c'est ce qui provoque cet aspect ballonné, clair ou simplement clarifié des cellules de certaines tumeurs du sein.

Delbet a bien montré d'ailleurs la différence qu'il y a entre les cellules vraiment claires et les cellules cytoplasmiques clarifiées.

Les premières sont incontestablement des cellules intactes ; les secondes peuvent être des cellules qui ont déjà subi une certaine mortification. Les premières semblent plus cholestériniques que les autres.

Delman a vérifié le phénomène d'hydrophilie en étudiant le premier stade de la cancérisation, au cours du cancer expérimental du goudron chez la souris.

Dans les cytoplasmes cancéreux, les centrosomes sont nombreux, en général 5 ou 6, et parfois plus. Ils revêtent l'aspect d'une granulation sphérique basophile, parfois de gros grains réguliers qui se placent au bord d'un aster mitotique.

La place du centrosome joue un rôle dans la polarité fonctionnelle et sécrétoire de la cellule.

Masson a étudié cette variation, au cours d'un cancer thyroïdien où la translation du centrosome du pôle basal au pôle apical s'accompagnait d'une sécrétion de colloïde par le pôle basal. La variation du centrosome est connexe du changement de polarité, mais on ne sait certes pas quelle en est la cause. C'est un fait et non une explication.

Tels sont les caractères de la cellule qui indiquent son fonctionnement anormal, mais qui n'en précisent ni le métabolisme ni la sécrétion.

C) **Mitochondries.**

C'est ici qu'interviennent les mitochondries. Il n'est pas besoin de définir ces formations qui sont bien connues dans toutes les cellules cancéreuses et qui en attestent

l'activité. Elles sont très fréquentes dans les épithéliomas du sein, mais surtout dans les épithéliomas sécréteurs.

Elles ont été décrites en particulier, par Favre et Regaud au cours du cancer du sein. On les colore par la méthode de Regaud, à l'hématoxyline ferrique, après mordançage prolongé par le bichromate de potasse à 3 %.

Nous avons vérifié que ces mitochondries apparaissent sous des formes très variées ; grains fins ou arrondis, bâtonnets ou filaments allongés, vésicules ou gros grains foncés. Assez souvent, elles forment des amas qui entourent les noyaux. Mais elles peuvent remplir totalement le cytoplasme en lui donnant un aspect uniformément foncé. Elles disparaissent des cellules quand ces cellules dégénèrent. Ces mitochondries sont un indice d'activité sécrétoire, elles semblent bien être à l'origine de la sécrétion des cellules épithéliales néoplasiques.

Pour Favre et Regaud, elles existent aussi dans les sarcomes du sein, mais elles y sont beaucoup plus rares et peuvent manquer. C'est ce qui explique sans doute que les sarcomes ne présentent pas les figures de sécrétion que l'on trouve dans les épithéliomas. Le fait mérite d'être spécialement souligné. D'ailleurs les mitochondries sont différentes dans les cellules jeunes ou actives et dans les cellules âgées.

Sokoloff, décrivant les mitochondries des cellules malignes, insiste sur le fait qu'elles sont rares et très fines dans les cellules jeunes, qu'elles sont au contraire volumineuses, épaisses et trapues dans les cellules âgées des tumeurs en voie de dégénérescence. Elles sont à l'origine des enclaves sécrétoires du protoplasme. Telle est l'opinion de Favre et Regaud qui pensent que la sécrétion de la cellule cancéreuse n'est pas tarie, mais seulement désorientée, comme son appareil mitochondrial lui-même ; tel est aussi l'avis de Gleize Rambal et de Robert, qui décrivent dans un épithélioma glandulaire du sein des dispositifs sécrétoires, rappelant ceux de la mamelle en lactation.

Sur les coupes, on voit, à côté de cellules claires rem-

plies de fines mitochondries, des cellules foncées, bourrées de granulations graisseuses, qui finalement se déversent en grosses gouttes de graisse dans des cavités pseudo-acineuses. Mais, entre les cellules claires et foncées, il existe des cellules de type intermédiaire, comprenant de petites granulations graisseuses, apparues à côté des mitochondries. Ces dernières passent par des formes vésiculeuses, en raquette, avant l'apparition des gouttelettes graisseuses.

Doubroff, dans son étude des adénomes aciniens sécréteurs et de leur cancérisation, décrit des cellules sécrétantes, présentant dans leur partie apicale des mitochondries, des plastes de nature protéique, des gouttelettes graisseuses.

Il n'y a pas d'évolution néoplasique, tant que ces plastes sont excrétés hors de la cellule. Au contraire, il y a transformation cancéreuse quand la polarité fonctionnelle disparaît, quand le chondriome a perdu son orientation normale. Ils restent intra-cellulaires et en rétention véritable, au contraire, les corps gras s'en évadent. Rares, à l'intérieur du cytoplasme, ils se retrouvent en dehors de lui, ainsi que la mucine.

Ainsi donc, la présence d'enclaves sécrétoires protéo-lipidiques à côté des mitochondries permet de supposer que ces enclaves proviennent de l'appareil mitochondrial.

Après avoir étudié rapidement les caractéristiques de la cellule cancéreuse et son appareil sécrétoire, nous aborderons maintenant l'étude des enclaves cytoplasmiques et des différents produits de la sécrétion.

* * *

II. — PRODUITS DE LA SÉCRÉTION DE LA CELLULE CANCÉREUSE

Il existe dans la cellule cancéreuse des enclaves et des produits de sécrétion. Il est difficile de distinguer exactement ce qui appartient aux produits de nutrition cellulaire

et aux produits de sécrétion véritable. Nous les envisagerons successivement et nous tâcherons, au fur et à mesure de leur étude, de préciser leur origine et leur destination.

A. — Le glycogène.

On sait, depuis les travaux de Brault, que le glycogène est présent dans la plupart des tumeurs malignes et cela d'autant plus que la tumeur a une évolution plus rapide. C'est du reste, un phénomène général commun à tous les tissus embryonnaires de développement rapide, aussi bien des membranes germinatives des kystes hydatiques que des tissus de l'embryon.

Les enclaves glycogénées sont toujours importantes et visibles sous forme de grains ou de gouttes que colore très exactement en brun-rouge la gomme iodée.

Cette technique de la gomme iodée, qui est une des premières méthodes histo-chimiques pratiquées sur les tumeurs, n'est pas la seule que l'on puisse employer. Le carmin de Best donne aussi de bons résultats, mais ne nous paraît pas supérieur à la gomme iodée.

Les cancers du sein contiennent en général assez peu de glycogène. Tel est l'avis de Brault, de Sokoloff, et tel est aussi le nôtre.

On peut presque dire que le cancer du sein, — est-ce là, question d'origine ou de gravité — , est le moins glycogéné de tous les cancers, et les enclaves y sont relativement peu importantes.

Certes, le glycogène peut être assez abondant à la périphérie de la tumeur dans sa zone d'extension et d'activité maxima, mais il diminue dans la partie centrale. Il disparaît complètement, bien entendu, dans les zones de nécrose.

On doit faire une différence entre les cancers squirrheux et les cancers végétants. Ceux-là contiennent moins encore d'enclaves de glycogène et ceux-ci en contiennent plus. La

coloration brun-acajou dessine alors très nettement les limites de la tumeur et ses infiltrations dans le tissu conjonctif de voisinage. Lorsque les éléments cellulaires se répandent dans les capillaires, les veines et les lymphatiques, ils donnent encore la réaction iodée. Mais dès que la cellule se désagrège, le glycogène disparaît et se volatilise en quelque sorte : c'est pourquoi l'on ne peut trouver de glycogène en dehors des éléments cellulaires.

B. — Les albumines.

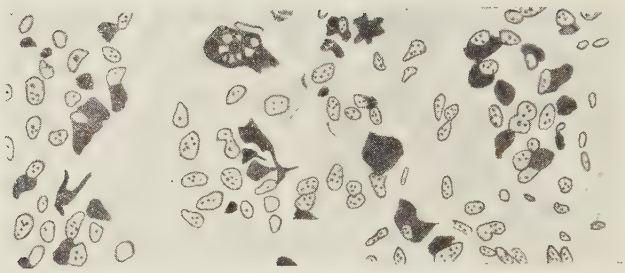
Delbet a distingué les cancers au point de vue physiologique et cette tentative, quoique difficilement complète et difficilement maintenue, est des plus intéressantes.

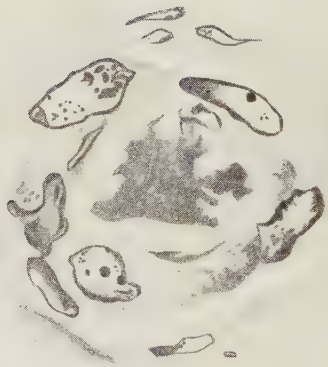
Il n'est pas douteux que certains cancers excrètent de l'albumine, d'autres du mucus ; nous ajouterons et nous le prouverons tout à l'heure, d'autres des lipides et sans doute encore beauconp d'autres produits.

Chacun de ces produits connus ou inconnus peut avoir un tropisme spécial et agir différemment dans l'organisme du malade.

On comprend le très grand intérêt d'une telle étude qui peut, dans certaine mesure, permettre d'expliquer les symptômes observés.

Delbet, dans son étude de 66 cancers du sein, n'a rencontré la sécrétion albumineuse qu'une fois. Il s'agit de gouttes fines s'échappant de la partie apicale de la cellule. Cette sécrétion est plus facile à reconnaître lorsqu'elle se localise dans les cavités acinoïdes des tubes. Elle l'est moins dans les fentes du stroma où elle apparaît sous forme de boules prenant la même coloration que le cytoplasme par les colorations habituelles, ne prenant pas la coloration par le muci-carmin, ce qui permet de supposer qu'elle est bien une protéine. et non une mucine. Dans certains cancers à cytolyse claire, le protoplasme est souvent pâle ; il a par-





Sécrétion muqueuse de cancers du sein de type tubulo-acineux, d'après Delbet.

En haut, la mucine apparaît déjà dans les cellules et hors d'elles ; *en bas*, une cavité acineuse montre la naissance du mucus et de son exsudation dans la cavité et dans les interstices cellulaires.

fois un aspect granuleux et les granulations se déversent dans le milieu intercellulaire.

Ces granulations sont encore de nature protéique, mais elles ne contiennent pas seulement des albumines vraies, mais aussi des nucléo-protéides.

C. — **Le mucus.**

Comme nous l'avons déjà dit, le mucus, ou si l'on préfère la mucine, se rencontre fréquemment dans le cancer du sein, et elle est plutôt l'apanage des cancers glandulaires tubulés et alvéolaires. Il est à peine besoin de dire que c'est un gluco-protéide précipitable par l'alcool, par l'acide acétique, comme il l'est par les réactifs de Tanret et de Millon. Elle est formée d'une protéine et d'un acide, l'acide mucoïtine-sulfurique, capable de donner par hydrolyse de l'acide glycuronique et de la glycosamine.

La caractéristique histologique du mucus ou de la mucine est de se colorer en rouge par le muci-carmin et cette réaction est spécifique.

La sécrétion muqueuse apparaît d'abord dans les cellules. Elle constitue à un des bords du protoplasme une plage rouge, plus ou moins limitée, parfois même une sorte de boule ou de croissant. Sa localisation dans une cellule cancéreuse se fait généralement au pôle sécrétoire de la cellule et revêt un peu l'aspect d'un chapeau (Kittleisten). La sécrétion muqueuse peut se cantonner à l'intérieur des cellules. Souvent, elle est excrétée dans les cavités acinoïdes, dans les tubes glandulaires, mais elle peut aussi se disperser dans les fentes intercellulaires, parfois déborder la cellule et en effacer les contours : les boules de mucus tendent à s'agglomérer en formant des masses grossièrement arrondies ; en un mot, il s'agit bien d'une sécrétion exocrine.

Dans certains cancers, le mucus se répand dans le tissu

conjonctif, et plus particulièrement dans le cancer colloïde, la sécrétion devient alors vraiment endocrine. Entre les fibrilles conjonctives, entre elles et sur elles, on voit des plages volumineuses qui prennent elles aussi la coloration forte du muci-carmin et témoignent d'un passage du mucus dans les espaces péricellulaires et de sa résorption.

D. — Les lipides.

Les lipides se trouvent abondamment dans les cancers des surrénales, de l'ovaire, du testicule. Ils sont rares dans le cancer du corps thyroïde et en général très peu abondants, et même absents, dans le cancer de l'estomac. Nous croyons qu'ils sont fréquents dans le cancer du sein et qu'ils y prennent une valeur considérable. Delbet ne les aurait rencontrés qu'une fois sur 66 examens, mais une telle proportion nous paraît inférieure à la réalité.

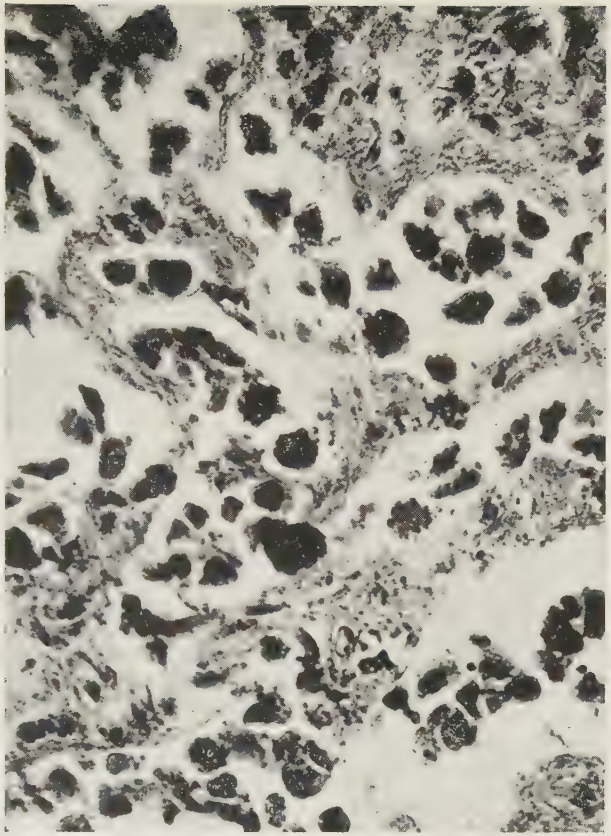
Ces lipides n'ont pas toujours le même aspect, la même origine, ils ne sont pas toujours reconnaissables histologiquement, ne sont parfois représentés que par des vacuoles assez banales qui échappent à la coloration. Nous verrons même qu'ils peuvent parfois ne se reconnaître que par un dosage chimique.

Ménétrier a déjà décrit des surcharges graisseuses dans les cancers du sein où les cellules sont en pleine activité, sans aucune figure de dégénérescence.

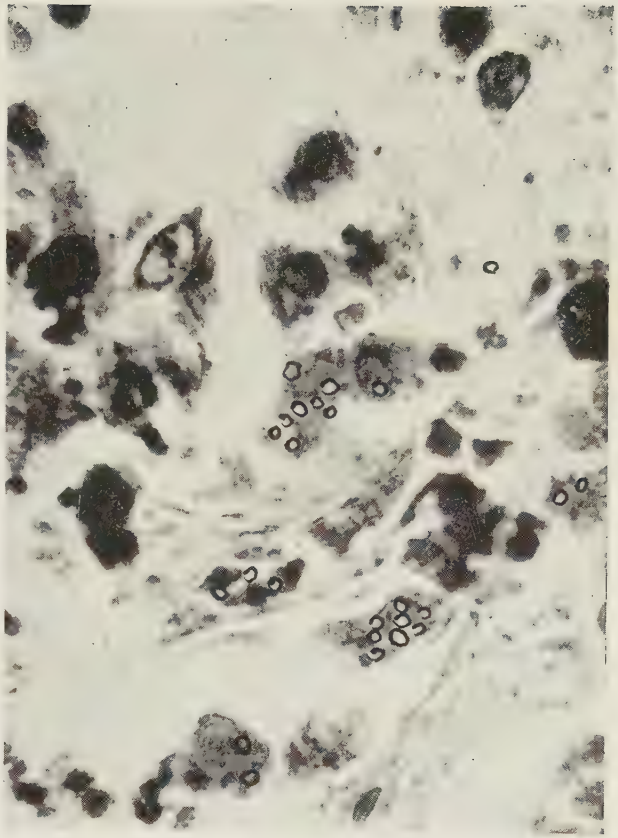
La présence de ces graisses peut être considérée, dit-il, comme le vestige d'une fonction incomplètement disparue.

Nous ne croyons pas qu'il faut voir dans la graisse des éléments cellulaires une preuve d'activité analogue à celle que Brault avait reconnu au glycogène, mais seulement une preuve d'un métabolisme spécial et d'une sécrétion anormale ou particulière.

Pour que la graisse ait une valeur, il faut qu'elle siège dans des éléments intacts. Or, il est un grand nombre de



Cancer du sein.
Coloration par l'acide osmique ; granulations de graisse neutre (400 D).



Cancer du sein.
Grains lipidiques à peine colorés ou ayant perdu leur coloration dans le xylol : probablement Lécithines (800 D).

cas où la présence de la graisse dans les cellules appartient à l'ordre des phénomènes dégénératifs, la localisation de la graisse étant bien précisément dans les cellules en voie de nécrose, dont le cytoplasme présente déjà un aspect trouble et un noyau hyperchromatique ou en caryolyse.

Nous verrons tout à l'heure comment on peut tenter de reconnaître sur les préparations les granulations qui proviennent d'un phénomène de dégénérescence et celles qui représentent, au contraire, un phénomène d'élaboration ou de sécrétion véritable.

Dominici, qui a étudié la distribution des lipoïdes dans les tumeurs par la coloration au rouge neutre et par le Nil bleu, les a retrouvés dans les tumeurs de la glande mammaire en pleine activité, comme il les a retrouvés dans les foyers en voie de nécrose ; mais, après une longue discussion des aspects de ces lipoïdes, il conclut qu'ils représentent, non seulement des produits dégénératifs, mais aussi des produits anaboliques.

Nous croyons, nous aussi, que les produits lipidiques sont souvent des produits d'élaboration et de sécrétion. Reste à les distinguer les uns des autres.

Nous avons préféré à toute autre méthode de coloration, et après bien des mois d'étude, la coloration par l'acide osmique aux autres méthodes employées plus récemment. Cette méthode, qui a de nombreuses années d'existence, avait été quelque peu abandonnée. Elle mérite, à notre sens, moins de critiques qu'on ne lui en fait. La seule difficulté est, aujourd'hui, de se procurer l'acide osmique. La méthode à l'acide osmique donne, par l'intensité même de la coloration, sa résistance ou sa labilité sous l'influence du Baume du Canada ou du xylol, des indications capitales qui pour être des nuances, suffisent à différencier les graisses neutres, les acides gras, les lécithines et la cholestérine.

Et c'est d'ailleurs ainsi que, dans leur travail sur les graisses de la surrénale, Bernard, Bigeart et Mulon avaient envisagé la méthode de coloration par l'acide osmique.

On sait quelle en est la technique :

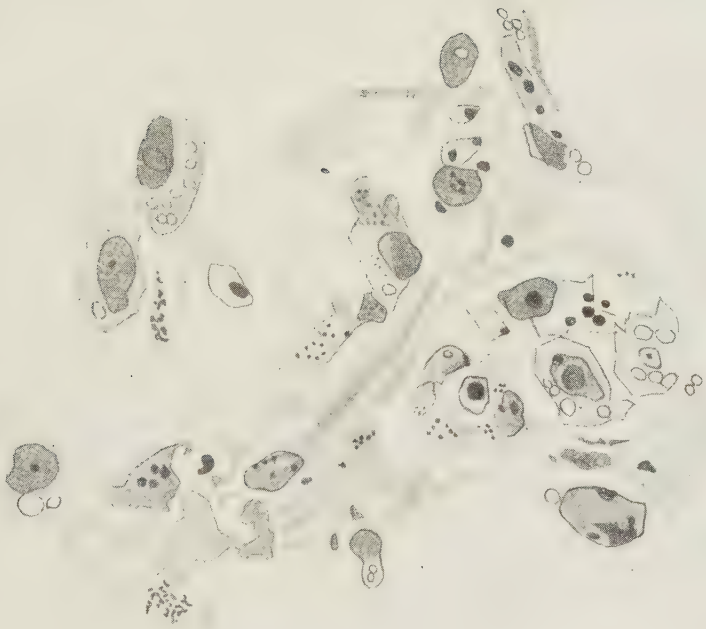
Fixation de la pièce fraîche par le formol à 5 ou 10 % ; imprégnation de 12 à 24 heures d'un très mince fragment dans une solution d'acide osmique à 1 % ; passage dans les alcools progressifs ; inclusion à la paraffine pure ; étalement sur lame et montage au baume et à l'huile de cèdre.

Les graisses neutres sont noires, car elles réduisent l'acide osmique énergiquement, lorsqu'elles possèdent une liaison éthylénique. Les lécithines sont de couleur gris sale. Les acides gras sont teintés en général sur leurs bords. La cholestérine reste incolore, sauf quand elle est associée à d'autres graisses.

La coloration de ces graisses neutres, celle aussi des acides gras non saturés, persiste longtemps même dans le Xylol et le Baume du Canada. La coloration des lécithines disparaît vite dans le Baume, beaucoup moins vite dans l'huile de cèdre.

Il faut, certes, à cette technique un peu d'habitude, et il y a des causes d'erreur, dont la première réside dans le manque de pénétration du fragment par l'acide osmique, et dont la deuxième réside dans la fraîcheur de la solution osmique employée.

Nous admettons bien que l'acide osmique ne permet pas toujours de dire d'emblée à quelle variété de lipides on peut avoir affaire ; que les variations d'intensité, de coloration, de durée, ne sont pas toujours suffisantes. Pourtant, nous conservons, dans notre appréciation des lipides, les quelques indications caractéristiques que nous avons données plus haut, et nous répétons, contrairement à Lison, qu'il ne nous semble pas que le sudan ou le Scharlack, non plus que le bleu de quinoléine que nous avons parallèlement employés dans quelques cas, nous apportent des résultats plus précis et plus sûrs, car ces réactifs ne donnent encore que des nuances, d'autant plus difficiles à apprécier que les corps envisagés sont toujours assez complexes.



Cancer du sein.
Cellules lipidiques éparses dans une alvéole ou le tissu conjonctif.

Si l'acide osmique permet de teinter assez énergiquement un grand nombre de substances lipidiques, il ne teinte pas la cholestérine. Mais, il permet de détacher, d'isoler dans l'intérieur du protoplasma des amas clairs absolument incolores, bien délimités, qui sont encore des lipides, mais des lipides non colorés et partiellement des stérines.

Nous avons appliqué cette technique à de nombreux cancers du sein. Dans certains, l'acide osmique révèle la présence dans toutes les cellules de granulations fines, nettement noires, donnant un aspect parfois uniformément foncé à tout le cytoplasme. Mais certains éléments contiennent des gouttelettes sphériques, plus volumineuses, d'autres encore des gouttelettes dont la périphérie seule est colorée.

L'accolement de ces corps les uns contre les autres ; en grappes de raisins ou en rosaces, rappelle de façon extraordinaire les corps mûriformes qui ont été décrits dans les cellules des plexus choroïdes, dans l'hypophyse et parfois aussi dans l'ovaire et les glandes surrénales.

Ces formations lipidiques sont intra-cellulaires. Elles apparaissent dans des cellules en pleine activité, sans aucun phénomène de nécrose. La coloration de certaines est assez fragile et disparaît au bout de quelques heures ou de quelques jours dans le xylol et le Baume du Canada. L'intégrité de la cellule, l'aspect des granulations semblent les différencier nettement des éléments de dégénérescence. Qu'il s'agisse de phospho-lipides quand la graisse est labile, ou de graisse neutre quand elle est plus résistante, on peut dire en tous cas qu'il s'agit déjà de produits de nutrition, d'élaboration, peut-être de sécrétion. Ces éléments se rencontrent dans 50 % des cancers que nous avons examinés, et spécialement dans les cancers infiltrés, de disposition particulièrement pénicillée.

Naturellement, il existe aussi des graisses de dégénérescence, mais ces graisses sont toutes différentes. Elles existent dans des cellules en voie de désintégration, dans les

plages de nécrose cellulaire, dans l'intérieur des alvéoles dont le centre est complètement désintégré.

Leur aspect est également différent. Ce sont des boules volumineuses, intra ou extra-cellulaires, très fortement teintées par l'acide osmique dont la coloration reste stable au bout de plusieurs jours et de plusieurs semaines. Elles sont indélébiles.

Nous ne nions pas qu'elles puissent également se résorber et passer dans l'organisme, mais elles sont bien incontestablement des produits de résorption, non de sécrétion, et se différencient nettement des précédentes. Graisses et lécithines sont des produits de nutrition. Il n'est pas impossible qu'elles soient aussi des produits de sécrétion.

E. — **Les lipides incolores.**

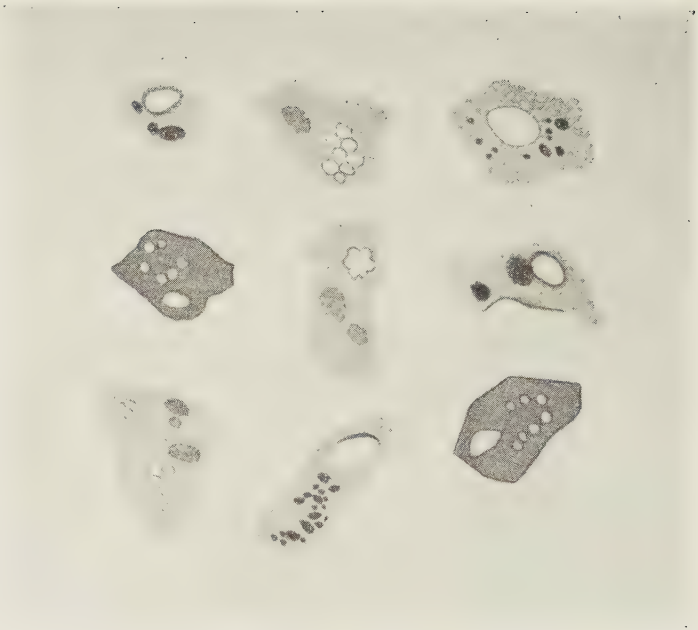
Certains lipides sont incolorables. L'acide osmique a encore l'avantage, comme nous l'avons dit, de dessiner à merveille, au sein d'un protoplasma gris sale, des cavités réfringentes uni ou pluri-lobées, dont la disposition en rosaces, en grappes de raisin, reste incolore. Comme elles sont aussi incolores par le bleu, l'éosine, la gomme iodée, elles ne peuvent être assimilées ni à des protéides ni à du glycogène. Elles ne peuvent être que des lipides et sans doute des corps voisins de la cholestérine.

Ces corps sont précisément restés incolores en raison de leur nature Ils ne réduisent pas l'acide osmique. Ils n'en sont pas moins de la même série que ceux cités plus haut.

Situés dans des cellules absolument intactes, ils représentent aussi des produits d'élaboration, dont l'abondance peut être considérable dans certaines tumeurs. Ils nous paraissent aussi des produits de sécrétion dont l'importance au point de vue général peut difficilement échapper.

Si nous résumons en quelques conclusions les différentes

Le détail de quelques cellules lipidiques pénétrant dans un vaisseau capillaire.



Les différents aspects des lipides. Noir franc : Graisse.
Teintés seulement sur les bords : Lécithine.
Grains réfringents muriformes : Cholestérine.

observations que nous avons faites d'après l'étude d'une vingtaine de cas, nous voyons :

1° Que la sécrétion muqueuse est fréquente, que la sécrétion albumineuse est infiniment plus rare, que la production de glycogène est constante mais discrète et que la production des éléments lipidiques se rencontre à peu près dans la moitié des cas ;

2° Il est assez difficile de dire dans quelles tumeurs se rencontrent plus spécialement ces différentes variétés de sécrétion. Néanmoins, *nous avons surtout trouvé la sécrétion muqueuse dans les tumeurs de type acineux et tubulé ; les granulations graisseuses labiles et surtout les granules de cholestérine dans les tumeurs pénicillées et infiltrées.*

F. — Cellules osmiaffines.

Mais là ne se bornent pas nos constatations, nous avons également rencontré dans les tumeurs du sein une variété d'éléments qui nous paraît avoir une importance, bien que nous ne l'ayons pas exactement définie : ce sont les cellules *osmiophiles* ou *osmiaffines*.

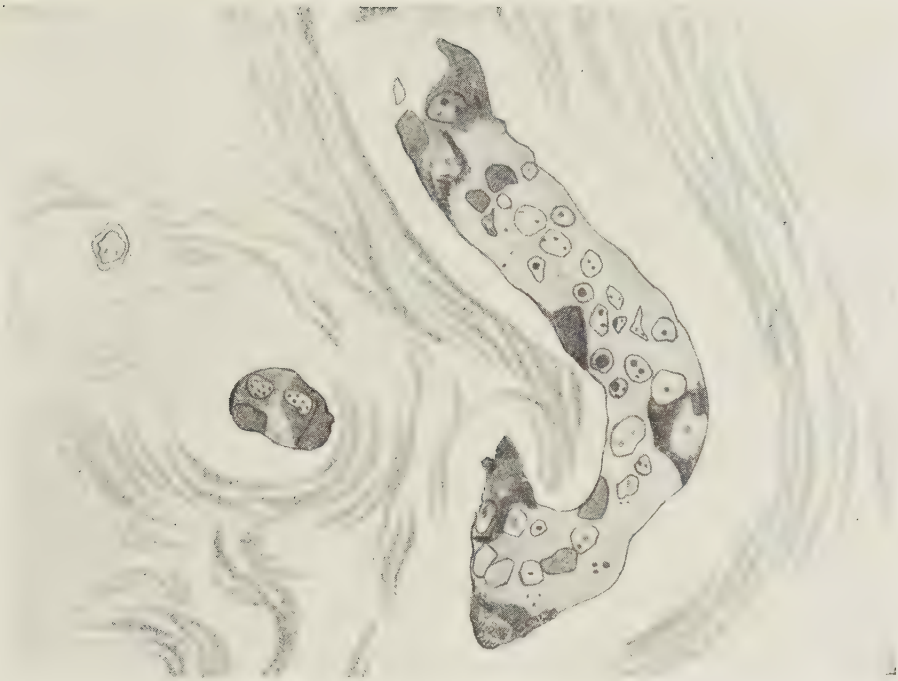
L'acide osmique est un merveilleux fixateur des éléments cellulaires ; il en dessine admirablement les contours, les enclaves, le noyau. Il donne encore à certains éléments cellulaires des teintes particulières qui varient *du jaune au brun* et qui les distinguent entre eux. Il s'agit là d'une réduction, certes, mais partielle, homogène et bien différente de celle que donnent les lipides. Au sein d'un protoplasma brun chaud, le noyau apparaît parfois clair, avec son dessin habituel et son nucléole presque réfringent. Ces cellules ont quelque analogie avec les cellules chromaffines de la surrénale. Il ne semble cependant pas qu'elles prennent comme elles la coloration par le chrome. Nous croyons cependant qu'elles sont assez voisines. Ces éléments cellulaires ont été trouvés par nous dans certains cancers ; nous

disons certains et non dans tous les cancers du sein. L'un d'eux était particulièrement démonstratif : c'était un cancer à cellules claires, très analogue à ceux décrits par Delbet, et dont nous avons déjà parlé plus haut. Il était déjà riche en cellules cholestériniques, mais au voisinage de ces cellules et se détachant sur le fond presque transparent, on voyait non pas côte à côte, mais à une certaine distance les unes des autres, des cellules bien reconnaissables à leur aspect et à leur coloration. On les retrouvait aisément, même à un grossissement de 100 diamètres : cellules angulaires ou polygonales, parfois effilées, beaucoup plus hautes que les autres, presque toujours situées dans la couche profonde, mais dépassant l'assise sur laquelle elles sont implantées ; leur base et leur sommet sont souvent élargis et la partie moyenne étranglée par la pression des cellules voisines.

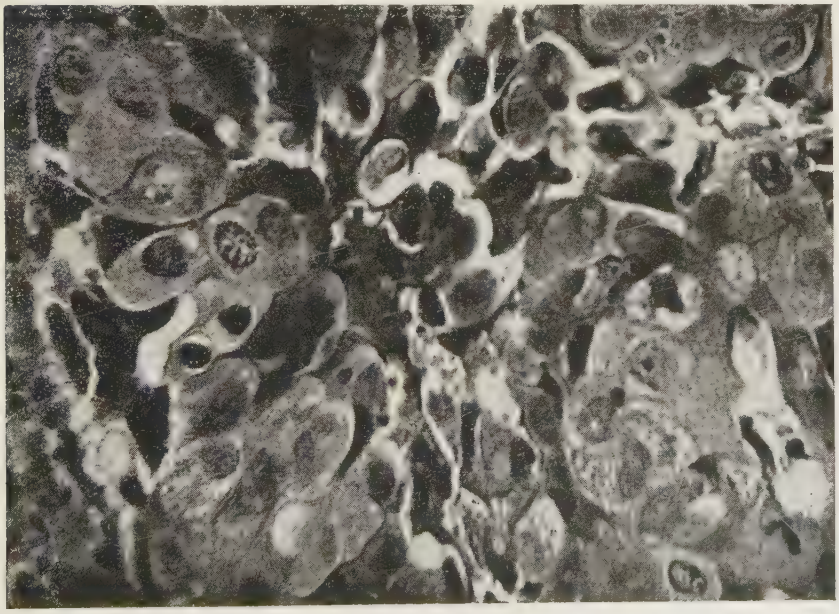
Nous les avons également vues dans les épithéliomas infiltrés, mais non dans les épithéliomas acineux et colloïdes. Il semble que la cellule du sein prenne ces aspects de glande interne au fur et à mesure qu'elle s'infiltre et perd sa polarisation.

Nous avons dit plus haut que ces cellules ressemblaient à certains éléments de la couche médullaire de la surrénale. A vrai dire, elles rappellent encore certaines cellules décrites dans la muqueuse de l'intestin et de l'appendice, un peu aussi les cellules de Langhans de l'épiderme. Leur protoplasma, à peine granuleux en général, est presque homogène. Sur le fond uni, apparaissent dans quelques cas des grains très fins, égaux, serrés, plus nombreux à la base qu'au sommet, rassemblés non autour du noyau, mais plutôt à la périphérie.

Ces éléments sont en général, peu nombreux. Ils n'existent que dans les parties intactes et non dégénérées du tissu. Nous les avons encore rencontrés dans des tumeurs à boyaux pleins. Nous ignorons la signification de ces éléments. Nous pensons bien qu'il s'agit de cellules épithéliales. A la rigueur, on pourrait, comme dans l'appendice, discuter



Un boyau cancéreux dans un épithélioma infiltré. La fixation par l'Osmium a mis en évidence plusieurs cellules osmiaffines colorées en brun chaud, qui se distinguent nettement des autres.



Une autre tumeur du sein ; celle-ci à cellules claires, chargées de granulations lipidiques. Se détachant sur ce fond de cellules claires de nombreuses cellules osmiaffines vues à un grossissement de 1.200 D.

leur origine sympathique. Ils réduisent fort peu l'acide osmique, et certes pas dans la proportion où les graisses neutres le réduisent. C'est une coloration plus qu'une réduction, si l'on peut dire. On peut donner à ces cellules le nom d'osmiophiles ou d'osmiaffines, comme on donne le nom de chromaffines aux éléments de la surrénale.

L'acide osmique est réduit de façon analogue par les corps aromatiques, particulièrement par les phénylamines, la tyramine, l'adrénaline. Il est donc probable que sa réduction est encore due ici à des substances de ce groupe.

Nous avons cru devoir consacrer à ces éléments un chapitre spécial, parce qu'ils nous paraissent avoir un rôle notable dans le fonctionnement de la cellule et qu'ils représentent peut-être dans certaines glandes des substances histo chimiques d'une activité, peut-être d'une sécrétion, particulière.

Nous ignorons quels troubles peuvent entraîner dans l'organisme les substances sécrétées par de tels éléments cellulaires. Nous pensons qu'ils peuvent être du domaine vasculaire, car les substances qui produisent cette réduction sont en général sympathicomimétiques.

*
* *

III. — DISPERSION DANS LA CIRCULATION GÉNÉRALE

Les différents éléments que nous venons de considérer se dispersent dans la circulation. La dispersion est d'abord indirecte par les canaux lymphatiques. Ces canaux nous paraissent exister à coup sûr, quoique dans une étude déjà ancienne, Regaud ait pu les nier. Tout au moins existe-t-il des fentes lymphatiques qui ont la même signification et rejoignent bientôt des canaux véritables. Dans ces canaux

ou ces espaces, on peut voir des cellules néoplasiques chargées de lipides, de glycogène et de mucine. Les boules graisseuses seules peuvent être isolées des éléments cellulaires. Elles sont reconnaissables à leur coloration par l'osmium.

Dans le cancer colloïde, où la sécrétion se répand dans le tissu voisin, l'infiltration du tissu par la mucine s'accompagne d'un gonflement des espaces conjonctifs.

Il est beaucoup plus difficile de mettre en évidence ces différents produits dans les capillaires ou les veines. Tout d'abord, on ne retrouve pas dans les vaisseaux sanguins de granulations glycogénées, ou assez exceptionnellement. Le glycogène est en quelque sorte volatilisé ; il est sans doute très rapidement transformé en sucre par le milieu sanguin. Parfois, cependant il existe intact dans des cellules néoplasiques qui ont envahi la lumière des vaisseaux, et qui ont gardé leur vitalité. Signalons que Sokoloff dit avoir observé une grosse augmentation du glycogène dans les leucocytes du sang des tumeurs malignes, mais cette constatation, beaucoup d'auteurs l'ont montrê, n'est pas un phénomène spécifique aux tumeurs, et elle peut être faite dans tous les tissus en suppuration.

Personnellement, nous n'avons jamais observé dans les vaisseaux sanguins de sécrétion muqueuse. Pourtant, Hartmann, Guérin et Mme Bertrand-Fontaine, dans une communication intéressante, y ont signalé la présence de substance colloïde. Nous croyons qu'un tel phénomène est rare, car la substance colloïde, comme le glycogène et les autres sécrétions albumineuses, doit être rapidement attaquée par les ferments protéolytiques dont on a signalé l'augmentation dans le sang des cancéreux. Peut-être ces éléments s'y répandent-ils et s'y dissolvent-ils ? En tous cas, on rencontre dans les vaisseaux des embolies de cellules néoplasiques ; on peut voir dans les cellules des boules de sécrétion muqueuse ; ce sont les cellules en chaton de bague intravasculaire de Leroux et Vermer.

La graisse, et en général les lipides, se voient au contraire un peu partout, parce qu'ils sont beaucoup plus résistants que les produits ci-dessus indiqués. Ils se présentent dans les cas que nous avons étudiés sous forme de granulations noires, assez nombreuses, dans la lumière vasculaire et aussi bien dans les cellules que dans les débris cellulaires ou en dehors d'eux. Mais il est bien difficile de différencier les uns des autres ces produits lipidiques par nos procédés habituels de coloration. Les lipoïdes se présentent aussi sous forme de graisses peu colorables ou incolores que l'on reconnaît à leur réfringence.

Le passage des différentes substances que nous avons examinées, se fait donc d'une façon indirecte par les lymphatiques, d'une façon directe par les vaisseaux sanguins. Dans ce dernier cas, il faut invoquer une effraction progressive du vaisseau. Nous ne pouvons certes caractériser ni les glucides, ni les acides aminés, ni les autres produits de transformation cellulaire solubles, mais il est bien vraisemblable que, comme les albumines, le glycogène et les graisses, ils passent aussi dans le sang.

Qu'on donne à ce passage dans le sang le nom d'excrétion, de résorption ou de sécrétion véritable, il n'est pas douteux qu'il existe et que des substances diverses, des produits d'élaboration, des enclaves nutritives, sortent de la cellule. Et il faut ajouter à ces produits de sécrétion saine, le passage dans le sang *de produits de désintégration*.

Dans les plages de nécrose cellulaire, on voit de ces éléments qui ont certainement cette origine ; la différence entre les uns et les autres est incontestablement malaisée. Quelque coloration que l'on emploie, coloration banale, acide osmique, Sudan, etc., on peut mettre en évidence des granulations volumineuses, accumulées autour de débris de noyaux. Elles aussi ont leur intérêt quoique leur mode de formation soit différent.

Matières protéiques, lipides, glucides, sont donc tous des éléments constructifs de la cellule néoplasique. Quels que

soient leur altération, leur dégradation, leur mode d'élaboration ou de sécrétion, il suffit qu'ils se résorbent pour réaliser des troubles humoraux, voire des manifestations cliniques nouvelles.

Leur action sur l'organisme, sur le fonctionnement de ses cellules, leur tropisme pour le système nerveux ou pour les vaisseaux, leur action sur les appareils glandulaires, varieront avec leur nature même. Beaucoup seront, certes, réduits par le sang, transformés, évolués, mais le résultat de ces transformations ne peut être négligeable.

On ne peut que les énumérer. Ce sont des nucléo-protéides, des gluco-protéides, des albumines, des polypeptides, des acides aminés, des phosphatides, des graisses neutres, des acides gras, de l'acide urique, etc.

Leur provenance peut être à peu près définie.

Les nucléo-protéides viennent du noyau. Riches en phosphore, elles donnent des acides nucléiniques qui sont eux-mêmes formés d'acide phosphorique, de ribose qui est un pentose, de base pyrimidique ou purique, dont le dernier terme est l'acide urique.

La sérine et la globuline proviennent du protoplasma. Elles donnent naissance à des polypeptides, des acides aminés, parmi lesquels la tyrosine, l'histidine, le tryptophane, et d'autres encore qui peuvent sous l'action de la décarboxylase faire naître des bases aminées toxiques.

Les gluco-protéides donnent des glucosamines, le glycogène, du sucre et de l'acide lactique.

Les lipides dont l'intérêt est si considérable proviennent peut-être des mitochondries. Ils sont souvent combinés à des protides sous forme de complexes protéo-lipidiques, qui participent à la fois des graisses et des albumines et semblent avoir une double constitution.

Les lécithines se dédoublent en acides gras, acide phosphorique et en choline.

Tous ces produits certes ne sont pas reconnaissables par les méthodes histologiques. Ils existent et ne peuvent point

ne pas naître de l'action des ferments spéciaux. C'est ainsi que, pour un temps ou déjà transformés, ils passent dans la circulation générale.

Avant d'étudier les variations qu'ils peuvent apporter au fonctionnement humoral et les phénomènes qu'ils peuvent occasionner, nous allons essayer de les retrouver dans la tumeur même et de les caractériser chimiquement.

* * *

IV. — ETUDE CHIMIQUE DES TUMEURS DU SEIN

De très nombreux travaux, que nous ne pouvons ici résumer, ont trait à la constitution chimique des tumeurs. La plupart ont trait aux tumeurs en général et non spécialement aux cancers du sein. Nous essaierons de dégager spécialement ceux qui concernent cet organe.

Nous envisagerons successivement :

Les matières protéiques,
Les sucres,
Les matières minérales,
Les lipides,
Les ferments.

A. — Matières protéiques.

Leur étude est difficile. D'abord parce que le dosage d'un tissu et la séparation de ses composants protéiques sont toujours malaisés, De plus, les tumeurs étant souvent dégénérées et infectées, il est souvent bien difficile de faire une différence entre les albumines normales et les albumines en voie de transformation. L'étude du cancer du sein apporte des renseignements plus précis, car la tumeur n'est pas

infectée et fournit un matériel souvent exempt de tout processus d'autolyse.

Les protéines des tumeurs sont en général accrues, d'après Wolff et Albert Robin, et la séro-albumine plus que les globulines. Telle n'est pas l'opinion de Blumenthal. Nous même avec M. Tonnet, avons vérifié que les globulines étaient parfois plus élevées que la sérine.

Nous pouvons citer un dosage nouveau fait par Lesure qui permet une comparaison d'ensemble des différents constituants de la tumeur du sein (140 g. ‰ de Protéines totales).

Nucléo-protéides.

En ce qui concerne les nucléo-protéides, tous les auteurs s'accordent pour admettre leur augmentation. Pétry, étudiant un cancer du sein, les voit s'élever jusqu'à 50 % des matières protéiques, alors qu'elles n'atteignent dans le sein normal que 30 %. Ces constatations ont été vérifiées par Beebe, ainsi que par Rohdenburg et Bullock.

Le taux des nucléo-protéines varie avec l'activité de la tumeur. Plus la tumeur est maligne, plus il paraît élevé. Et cela se conçoit, puisque dans une tumeur en activité, les éléments nucléaires sont extrêmement abondants au sein de la masse néoplasique.

Bases puriques.

Elles ont été étudiées par Saiki dans les cancers du sein ; l'auteur retrouve de l'acide urique, de la xanthine, de l'adénine, et conclut à la présence de ferments lytiques des nucléo-protéides.

Bases hexoniques.

Elles sont pour Osborne, Mendel, Rous, Kocher, fortement augmentées. Ainsi en est-il pour l'arginine, l'histidine, la

lysine, l'augmentation en est de 100 % par rapport aux tissus normaux.

Acides amines.

Bergell et Dorpinghaus ont trouvé dans les cancers un taux élevé d'alanine, de phényl-alanine, d'acide aspartique ; un taux très bas de glycocolle, de tyrosine. Mais Neuberg et Abderhalden n'ont pas confirmé ces résultats. D'ailleurs, il semble que la quantité de ces produits doit varier quelque peu, suivant la nature même de la tumeur.

Robin, qui a longuement étudié les matières protéiques des néoplasmes, pense qu'il existe dans les cancers une matière albuminoïde spécifique pauvre en soufre, riche en bases hexoniques, par conséquent, facteur important de croissance des tissus. Et puisqu'il s'agit du soufre, il n'est pas mauvais de dire que les dosages de soufre organique et inorganique dans les tumeurs n'ont pas, dans les mains des auteurs plus que dans celles de Lesure, donné grands résultats.

Il n'en est peut-être pas de même du *glutathion.* On sait que ce corps formé d'acide glutamique, de cystéine, de glycocolle, possède une activité catalytique. Grâce à son groupement sulphydrile il joue un rôle dans tous les phénomènes d'oxydo-réduction cellulaire.

Bien que Holmes ait trouvé dans un cancer du sein un taux faible de glutathion de 7 mgr. 5 pour 100 gr. de tissu (alors que, par exemple, le taux du foie est de 31 mgr .) Voetglin et Thomson, Ledoux, Vivario et Furket ont trouvé des taux élevés dans le cancer greffé, taux qui va du reste en diminuant au fur et à mesure que la néoplasie diminue.

Blanchetière et Binet ont admis l'accroissement du glutathion dans les tumeurs comme dans tous les tissus à métabolisme cellulaire exagéré.

*
* *

Il n'est peut-être pas mauvais, après cette étude générale, de rappeler les examens que l'on peut faire parallèlement du sang des malades atteints de cancer du sein. La répercussion de la tumeur sur le milieu sanguin existe. Elle n'est pas toujours perceptible parce que les éléments de provenance tumorale sont fatalement peu abondants et ne peuvent que discrètement modifier le taux des substances de nature voisine qui circulent dans le sang, surtout pour une tumeur comme est, en général, le cancer du sein.

Dans nos observations, le taux des albumines est normal dans 8 cas, mais très augmenté dans 5 cas (82 gr. à 90 gr.).

Cette albuminémie normale ou accrue mérite d'être plus amplement discutée ; elle est certes *paradoxale*, car de nombreux facteurs devaient chez nos malades avoir pour effet d'abaisser et non d'accroître le taux des protides sanguins. En effet, la moitié au moins de nos sujets étaient cachectiques avec un amaigrissement massif et c'est chose classique que, au cours des états cachectiques, le taux des albumines sanguines baisse.

D'autre part, beaucoup de nos malades s'alimentaient fort peu et mal, tant par perte de l'appétit que pour des raisons de circonstance.

Enfin, l'hypercholestérolémie que nous notons la plupart du temps ne pouvait qu'accroître l'hydrémie de nos cancéreux, donc diminuer leur concentration en albumines sanguines.

Pour toutes ces raisons, nous pensons que l'albuminémie élevée ou paradoxalement normale est due à la décharge dans le sang des constituants protéiques de la tumeur.

Cette hyperalbuminose est déjà signalée par Loeper et Tonnet qui, dans 9 cas sur 20 cancers, l'ont vu s'élever au-dessus de 80 et même 87 grammes. Il est certain cependant que le cancer du sein dans leurs recherches est dépassé de loin par les cancers volumineux du foie et du rein.

Sannie et Peyre, mesurant le taux des protides du sérum par la méthode réfractométrique ont aussi trouvé une augmentation des protides chez les cancéreux. Codounis fit dans quelques cas des constatations analogues. A vrai dire, les résultats de ces auteurs n'ont pas été retrouvés par Bugnard et Colombiez.

Cette hyperalbuminose serait pour certains auteurs une globulinémie et correspondrait à la prédominance de globuline dans le néoplasme.

Dans le cancer du sein, nous n'avons pas retrouvé fréquemment la prédominance de la globuline, si ce n'est dans 2 cas. Il est vrai que, dans un autre, le taux des albumines acéto-précipitables s'était élevé à 8 gr. 80, augmentation assez analogue à celle de la globuline.

Cette variation ne dépend pas de la suppuration du néoplasme, car les tumeurs étaient absolument saines. Elle ne dépend pas non plus de l'atteinte directe du foie, dans lequel il n'y avait aucune généralisation. Elle n'est pas non plus en rapport avec l'alimentation du sujet, puisqu'elle ne variait pas avec son régime. Elle apparaît donc bien en rapport avec le néoplasme.

En ce qui concerne l'*azote résiduel*, nous n'avons pas recherché personnellement cet accroissement que MM. Loeper, Thinj, Bugnard et Colombiez ont signalé dans le sang de certains cancéreux. Le taux élevé d'azote résiduel correspond dans leurs observations à l'abondance des amino-acides. Cette augmentation de l'amino-acidémie est à mettre en parallèle avec la teneur élevée des cancers en amino-acides, comme l'ont vu Pétry, Robin et Peter-Bergell.

Il est, croyons-nous, assez difficile de savoir avec exactitude si ces acides aminés proviennent bien de la tumeur elle-même ou s'ils proviennent plutôt de la transformation des protides du sérum, étant donné qu'on retrouve dans le sang du cancéreux une quantité importante d'érepsine, fort capable de provoquer ces transformations.

Nous avons parlé plus haut du soufre et nous avons dit quelques mots du *glutathion*. Les recherches de Ulibarri, Truhaut et Minopoulos semblent démontrer que le glutathion est en général diminué dans le sang des cancéreux d'environ 50 %, ce qui tendrait à prouver les besoins du tissu cancéreux en glutathion. Mais il ne semble pas qu'il y ait de rapport stable entre la proportion de glutathion contenu dans le tissu jeune des néoplasmes et la quantité de glutathion circulant dans le sang.

De cette première partie, nous concluerons que les tumeurs cancéreuses du sein sont :

— riches en albumines,
— en nucléo-protéides,
— en bases hexoniques,
— qu'elles contiennent aussi des bases puriques, des acides aminés et du glutathion,
— et que par comparaison le sang des cancéreux semble souvent plus riche en albumines et en acides aminés qu'à l'état normal.

Il y a tout lieu de supposer qu'une partie des produits vient de la tumeur elle-même. Nous retrouverons plus loin la preuve de cette origine quand nous parlerons des effets de la radiothérapie.

B. — Les glucides.

Cette étude est dominée par deux points principaux :

La tumeur du sein contient du glycogène (étudié spécialement par Brault), en quantités peu élevées.

Elle est le siège d'une glycolyse importante, avec formation d'acide lactique, que Warburg a surtout étudiée.

Nous allons envisager ces deux faits importants. Auparavant nous dirons quelques mots des pentoses et des hexoses.

1) Hydrates de carbone.

Frank trouve que les cancers renferment par comparaison avec les tissus normaux une proportion plus élevée d'hydrates de carbone.

Beebe et Schaeffer ont trouvé dans 3 cas de cancers du sein de 44 à 66 centigrammes % de pentoses, dont le taux est par contre de 23 centigrammes seulement dans le sein normal. Ces pentoses proviennent vraisemblablement de la dégradation des nucléo-protéides, capable de donner du ribose.

Ces recherches sont à rapprocher de celles de Neuberg, qui constate des pentoses dans les ganglions métastiques d'un cancer gastrique.

Ces pentoses, quelle que soit leur origine, ont sans doute une action nutritive. Rondoni, Handel et Tadinuma ont en effet montré que l'addition de glucose favorise la prolifération du néoplasme du rat et du cancer du goudron chez le cobaye.

Tous ces faits sont donc concordants.

2) Glycogène.

Il s'agit ici non d'une constatation histologique du glycogène, mais bien de dosage chimique de cette substance.

Jaboulay, Faisse, Cordier et Laroche ont constaté que tous les cancers traités par l'acide trichloracétique et triturés avec du sable, donnent du glycogène qui correspondrait environ à la centième partie de leur poids. Avant eux Meillère et Loeper avaient, après précipitation par l'acétate de zinc, trouvé, dès 1901, du glycogène dans diverses tumeurs du sein ou de l'estomac et publié des dosages comparables.

Schutzenberger a bien mis en évidence que la propriété de former du glycogène était d'autant plus marquée que le développement de la tumeur était plus énergique et plus

rapide. Brault avait eu la même opinion bien avant lui, en partant des constatations anatomiques et Sokoloff et Cartotto l'ont confirmée.

Les cancers du sein contiennent pourtant en général beaucoup moins de glycogène que les autres. Le squirrhe même en contient très peu. Alors que seuls, les cancers volumineux et mous en contiennent une proportion appréciable, c'est du moins ce que nous avons constaté dans nos quelques examens. Nous serions tentés de dire que, parmi les cancers, le néoplasme du sein est un des moins riches en glycogène.

3) Glycolyse.

La destruction du glycogène a été mise en évidence déjà par cette volatilisation en granules, que nous avons signalée, au contact des lobules glycogénées du sein. Une telle transformation ne peut produire que du sucre ou de l'acide lactique. Mais ces deux corps ne sont perceptibles que chimiquement.

Warburg n'a guère étudié la glycolyse que dans les néoplasmes du rat, le cancer de l'homme, par rapport aux tissus normaux. Les résultats sont semblables dans tous les cas de tumeurs. La glycolyse est le phénomène par lequel le glucose se transforme en acide lactique en anaérobiose ; le retour au point de départ se faisant par contre en aérobiose, suivant le schéma :

$$\text{glucose} \underset{\text{aérobiose}}{\overset{\text{anaérobiose}}{\rightleftharpoons}} \text{acide lactique}$$

Il n'y a pas à douter que cette glycolyse soit une source d'énergie importante : 35 % de l'énergie libérée par la respiration.

La cellule cancéreuse qui a une respiration normale possède en plus une glycolyse très importante. Elle est surtout nette en anaérobiose. La glycolyse est alors 200 fois plus

élevée que celle du muscle au repos ; 8 fois plus élevée que celle du muscle en activité ; en 6 à 10 heures le tissu cancéreux scinde une quantité de sucre égale à son poids.

Ce phénomène, qui apparaît capital, est encore net en aérobiose, car ici la glycolyse prédomine nettement sur l'oxydation. Alors que dans un tissu normal il n'y a pratiquement plus de glycolyse, toute l'énergie libérée vient de la respiration.

Ces recherches furent confirmées par Glaesner qui trouve de l'acide lactique dans l'urine des souris, après injection de glucose, par Saiki et Cori qui ont retrouvé l'acide lactique dans les tumeurs.

Blanchetière est revenu sur l'origine du glycogène et a vérifié la théorie de Warburg sur les tumeurs ; il pense que tout le glucose disparu ne sert pas à faire de l'acide lactique. Une partie du sucre transformé redonne du glycogène, grâce à l'énergie libérée par la neutralisation de l'acide lactique.

La question importante est de savoir si cette glycolyse est un phénomène primitif, capable de provoquer la cancérisation ; les cancers étant dus alors à un manque d'oxygène au niveau d'un tissu, seules les cellules en activité glycolytique sont capables de se développer de façon anarchique dans le milieu anaérobie, les autres cellules disparaissant par manque d'oxygène. Ou si l'augmentation du pouvoir glycolytique est la conséquence du fonctionnement actif du tissu, puisque les tumeurs bénignes et les tissus embryonnaires possèdent aussi ce pouvoir glycolytique d'une façon moins marquée, ainsi que le pense Blanchetière.

Ces données s'appliquent aux cancers du sein, comme aux autres cancers. Il semble pourtant que le processus que nous venons d'indiquer, transformation de glucose en acide lactique, soit moins intéressant dans les tumeurs du sein, en raison de leur moindre richesse en glycogène.

Si l'on étudie le passage des substances glucidiques ou

de leurs dérivés dans la circulation sanguine, on constate qu'il existe chez un certain nombre de cancéreux une proportion de glucose et d'acide lactique plus considérable que chez les sujets normaux.

Le glucose sanguin pourrait provenir à la fois de la libération du sucre nucléaire et du sucre protoplasmique (Nurnberger). Comme les constatations de Bierry, de Rathery permettent de le penser, l'augmentation porte en effet souvent sur le sucre protéidique et va de pair avec la gravité de la tumeur.

Ces résultats concordent avec ceux de Cartault qui dans sa thèse trouve une légère élévation de la glycémie dans 79 % des cas. Mais les cas d'hyperglycémie ne se voient guère que dans les cancers du tube digestif. Les 16 malades atteintes de tumeurs du sein que nous avons étudiées, ont une glycémie normale et qui ne dépasse pas 1 gr. en moyenne, On ne peut donc supposer que le sucre de la tumeur passe dans le sang ou il y passe en bien faible quantité, sauf dans les cas bien déterminés de radiothérapie, ainsi que nous le verrons plus loin.

Le passage de l'acide lactique n'est pas beaucoup plus évident. Ce n'est pas à dire que les tumeurs malignes ne s'accompagnent pas parfois d'une lacticémie considérable. Warburg, Wind et Negelin, comparant le sang artériel avec le sang veineux efférant d'une tumeur active, constatent que l'*acide lactique* est plus élevé dans la veine et le glucose plus bas que dans le sang artériel. Pour 100 centimètres cubes de sang, la tumeur fournit 45 milligrammes d'acide lactique et prélève 70 milligrammes de glucose. Ces faits ont été vérifiés par Tadinuma sur des poules porteuses de tumeurs de Rous, et Cori sur un sarcome du bras.

Il semble bien que l'acide lactique, même dans ces tumeurs d'autres organes que le sein, se trouve rapidement neutralisé, en partie par le foie qui le transforme en glycogène.

En effet, Mendel, Schumaker, Bugnard trouvent dans le

sang pris au pli du coude des taux normaux d'acide lactique.

Si nous examinons les quelques cas de cancers de Bugnard, nous trouvons plusieurs cancers du sein dont le taux d'acide lactique sanguin varie entre 10 et 20 milligrammes, ce qui est normal. Il faut donc supposer un système régulateur de l'acide lactique dont l'action rapide empêche la mise en évidence de l'acide dans le sang.

Peut-être existe-t-il aussi d'autres produits intermédiaires de la dégradation du glucose que l'acide lactique ?

Granclaude, Polonovski et Warembourg ont utilisé chez les cancéreux la propriété du bichromate de potasse d'être réduit par le glucose et par les produits intermédiaires de dégradation. Ce qu'ils appellent l'indice chromique résiduel correspond aux produits intermédiaires de dégradation. Sur 100 cancéreux étudiés, cet indice est augmenté dans 74 des cas. Il est vrai qu'il ne s'agit pas dans ces cas d'un grand nombre de cancers du sein.

En *conclusion* de ces recherches sur les glucides, nous pouvons dire :

Les tumeurs du sein peuvent contenir du sucre, en particulier des pentoses en quantités plus élevées que le sein normal. Nous ne disons pas que le sein en lactation. Elles contiennent, en général, peu de glycogène. On ne peut mettre en évidence, même s'il existe, le passage de ces sucres dans le sang, étant donné que la glycémie est normale, sauf au cours du traitement radiothérapique. Les cancers du sein contiennent vraisemblablement de l'acide lactique et des produits intermédiaires de dégradation du glucose.

On peut mettre, semble-t-il, en évidence le passage dans le sang de certains de ces produits intermédiaires, mais on ne peut déceler de fortes proportions d'acide lactique car l'excès de cet acide semble être rapidement corrigé.

C. — Les lipides.

Notre étude des lipides dans le cancer du sein portera sur trois groupes intéressants :

1° Les matières grasses véritables (graisses et acides gras) ;
2° Le cholestérol ;
3° Les phospholipides.

C'est à cette étude si importante et, il faut le dire, si négligée et assez confuse, que nous avons consacré une grande partie de nos recherches personnelles.

1) Les graisses neutres.

Ce sont des mélanges d'éthers neutres de la glycérine. Le glycérol est combiné le plus souvent aux acides palmitique, stéarique et oléique. Les graisses intra-cellulaires se distinguent des graisses de réserve par leur richesse en acides gras à liaison éthylénique non saturée (acides oléique, linoléique, linoléinique).

La présence de graisses a été notée depuis un certain temps déjà. Nous en avons déjà caractérisé la présence histologiquement, par l'acide osmique d'abord, quelquefois aussi par le Scharlack ou le Sudan. L'acide osmique, nous le répétons à dessein, met en évidence des formations graisseuses tantôt sous forme de boules, de grains, de granules plus ou moins nombreux, de coloration variable suivant leur nature, allant du noir franc au gris à peine teinté. Ces substances grasses avaient une labilité plus ou moins grande dans le xylol et l'huile de cèdre. Nous avons également montré, à côté de ces graisses qui se colorent, qu'il existe des graisses incolores qui sont vraisemblablement des lipides très voisins de la cholestérine.

Nous pouvons dire maintenant qu'une partie de la graisse

du cancer du sein échappe à nos moyens histologiques, car le dosage révèle parfois dans les tumeurs de grandes quantités de graisses, alors que l'examen histologique n'en montre pas. Ce dosage mérite donc d'être maintenant considéré.

Haga, étudiant 113 cancers, trouve de la graisse dans 20 % des cas. Gordon Reeves constate dans les squirrhes, à la limite des éléments néoplasiques, une importante quantité de graisse non saturée. L'index d'iode des tissus normaux qui est de 60,8 s'élève ici à 74,4.

Il n'a pas été, à notre connaissance, fait de dosage comparatif des lécithines ou phospholipides, des graisses et des acides gras qui mérite d'être retenu. Tout au plus, certains auteurs établissent-ils un rapport entre les lipoïdes totaux, les substances grasses et la cholestérine.

2) La Cholesterine.

La cholestérine est un tri-alcool et est classée dans le groupe imprécis des lipoïdes. Elle est un des constituants du protoplasma, au niveau duquel on peut percevoir son existence, dans une union intime avec les albumines protoplasmiques (Mulon). L'équilibre de la substance vivante, dit Nicolle, est schématiquement représenté par l'équilibre entre une suspension protéidique et une émulsion lipoïdique.

La cholestérine joue un rôle important dans les phénomènes d'inbibition puisqu'elle a le pouvoir de fixer de l'eau. Nous avons déjà vu que les cellules néoplasiques du cancer du sein avaient souvent une hydrophilie accrue, qui lui donne un aspect clair ou clarifié. Et la preuve du phénomène est encore donnée par les hypernéphromes à cellules claires qui contiennent tous des taux élevés de lipoïdes.

La cholestérine a été retrouvée en abondance dans les hypernéphromes, les tumeurs xanthomateuses, et aussi dans les tumeurs expérimentales. Elle a été rarement étudiée dans le cancer du sein.

Nous avons déjà signalé que Dominici, par la méthode microscopique, avait montré la présence de lipoïdes contenant de la cholestérine dans les tumeurs du sein.

Roffo et Correa ont trouvé, dans les cancers du sein, une hypercholestérinie, en même temps qu'une diminution des acides gras. Le coefficient $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ s'accroît notablement.

Un cas de Roffo est particulièrement intéressant parce qu'il concerne un carcinome hypercholestérinique à cellules claires.

Ce cancer du sein, du volume d'une orange molle, était constitué par des cellules claires, transparentes, polyédriques, à protoplasma finement granuleux, contenant de grosses gouttes, d'ailleurs fortement colorées par le Sudan. Le dosage de cholestérine donnait : 7,28 % de matières sèches.

A la lumière polarisée, de nombreux cristaux de cholestérine se voyaient dans cette tumeur, correspondant vraisemblablement aux seules cellules saines.

Nous avons cité nous-même une tumeur dans laquelle les éléments riches en cholestérine étaient à ce point nombreux que dans tout l'ensemble de la tumeur apparaissaient des cellules quasi-transparentes, semées seulement par endroits de quelques éléments auxquels nous avons donné le nom d'osmiophiles.

Nous donnerons tout à l'heure le taux de cholestérine, apprécié par la méthode que nous avons utilisée avec M. Parrod, de nos différentes tumeurs du sein.

Evidemment le nombre des tumeurs du sein contenant de la cholestérine est peut-être moindre que celui, par exemple, du rein, de l'ovaire ou du testicule. Mais il suffit que cette cholestérine existe également dans certaines tumeurs de la glande mammaire.

Il n'est peut-être pas inutile de rappeler le rôle important dévolu à la cholestérine dans les processus néoplasiques.

Ellis et Gardner ont retrouvé, en étudiant le jaune d'œuf, que la cholestérine est un élément important de la prolifération des cellules.

Roffo, étudiant la tumeur expérimentale du rat, constate que sa teneur en cholestérine est beaucoup plus élevée que celle des autres tissus, plus du double de celle de l'animal tout entier. La richesse en cholestérine est d'autant plus grande que le développement de la tumeur est plus rapide. Le manque de cholestérine dans l'alimentation entrave le développement du néoplasme.

Bergheim signale que la cholestérine est plus abondante dans les tumeurs malignes que dans les tumeurs bénignes.

D'autre part, aussi bien chez l'homme que chez le rat cancéreux, il existe une hypercholestérinie et une grosse augmentation de la cholestérine dans la capsule surrénale. Cette augmentation est déjà nette au début même du développement de la tumeur, ce qui tendrait à prouver qu'il existe un état pré-cancéreux, avec hypercholestérinie des organes, les surrénales, considérées comme source endogène de cholestérine, prenant ainsi une plus grande activité.

De toute façon, nous pouvons conclure qu'il existe, dans les tumeurs du sein comme dans les autres tumeurs, humaines ou expérimentales, *une forte augmentation de la cholestérine.*

Confrontons ces résultats avec ceux que donnent le dosage dans le sang. Nous avons trouvé, dans 10 cas sur 20, des doses de cholestérine atteignant en moyenne 2 gr. 05, et pouvant aller jusqu'à 3 gr. 10.

S'agit-il là d'une sécrétion cholestérinique par la tumeur ou d'une hypercholestérolémie pré-existante au cancer ou même d'une hypercholestérinie provoquée dans d'autres organes, comme les surrénales ?

Nous n'avons pas ici des arguments capables de trancher la question. Nous croyons pourtant que la première hypothèse est exacte, et les résultats de l'intervention chirurgicale apporte une preuve de son exactitude.

3) Les phospholipides.

Nous avons très peu de renseignements sur les phospholipides dont le type est la lécithine.

Ils ne semblent pas avoir été dosés séparément par les différents auteurs. A plus forte raison, n'ont-ils pas été spécialement dosés dans le cancer du sein. La présence de ces substances au sein du néoplasme nous semble cependant évidente. Nous avons déjà signalé plus haut, qu'il existe, dans les coupes de cancer du sein que nous avons étudiées, des granules partiellement noircis par l'acide osmique, sortes de bulles colorées seulement à leur périphérie, ne conservant, en tous cas, leur coloration que pour un temps très court. Elles apparaissent ainsi comme des substances essentiellement labiles, qui ressemblent en tous points à ces cellules décrites par Grawitz et qui constituent les éléments primordiaux des hypernéphromes et de la surrénale normale.

Doubrow et d'autres auteurs les ont d'ailleurs caractérisés histologiquement en montrant la présence, au sein de ces substances, de la croix de polarisation. Ce phénomène n'est donné que par la cholestérine et les phospholipides ; comme les images histologiques ne correspondaient pas au cholestérol, nous pensons que ce sont donc bien des phospholipides. Le taux que contient une tumeur du sein en phospholipides paraît être de 1 gr. ‰ en lécithine.

D. — Les ferments des tumeurs du sein.

Parmi toutes les substances que nous venons de considérer, il en est de fondamentales et qui sont, en quelque sorte, pré-existantes dans la tumeur. Il en est d'autres qu'on peut appeler secondaires et qui tiennent à la transformation des substances fondamentales en d'autres substances nouvelles.

Une telle transformation est le résultat d'actions fermentaires, ou si l'on veut, de ferments contenus dans les tumeurs.

Ferments protéolytiques.

Pour la plupart des auteurs, les ferments protéolytiques sont accrus dans les tumeurs.

Pétry a signalé depuis longtemps que l'autolyse des tissus cancéreux était plus rapide que celle des tissus sains. Cette autolyse, vérifiée par Abderhalden et Neuberg, a été attribuée par Blumenthal et Wolf à l'augmentation des ferments protéolytiques, et ces ferments ont été dosés par diverses méthodes avec des résultats à peu près concordants.

On pourrait se demander si l'augmentation de l'activité autolytique des tissus cancéreux n'est pas due à la fragilité particulière des protides qui les constituent.

Yoshimaka trouve que l'autolyse du tissu cancéreux est accrue de 50 % par rapport à celle du tissu normal. Il montre que le taux de l'azote soluble est de 4 gr. 4 dans le cancer du sein, alors qu'il n'est dans le sein normal que de 2 gr. 1.

Roffo et Corréa, en utilisant le rouge neutre comme indicateur, ont noté qu'il existait une relation entre le virage de l'indicateur et le processus de l'autolyse, et cette autolyse est augmentée dans les tissus néoplasiques.

Enfin Carrel a vérifié, dans ses cultures de tissus néoplasiques, l'accroissement de l'activité autolytique.

Il faut reconnaître que déjà, il y a plus de 50 ans, Albert Robin, à qui l'on doit de nombreuses recherches sur le sujet, affirmait que le ferment protéolytique des tissus cancéreux était capable de transformer en azote soluble une grande partie de son azote albuminoïde.

La protéolyse n'est pas la même dans tous les points de la tumeur, et est surtout marquée à sa périphérie, dans les points qui ne sont encore qu'au début de leur prolifération.

Pour l'auteur, la cancérisation serait le fait de l'action initiale d'un ferment particulièrement actif, qui dissocierait préalablement l'albumine des tissus sains.

C'est là une façon un peu différente de considérer la question et qui fait de l'activité protéolytique un élément de cancérisation, plus que sa conséquence.

Quant à la nature de ce ferment, certains le considèrent comme une trypsine, d'autres comme une érepsine. Quant à son origine, on a discuté si elle résidait dans les cellules cancéreuses elles-mêmes, ou dans une sécrétion des leucocytes. Cette deuxième hypothèse ne peut valoir pour les tumeurs non infectées.

Quoi qu'il en soit, ce ferment protéolytique, dont la plupart des auteurs affirment l'existence, aurait la propriété spéciale de dégrader de façon atypique les matières protéiques.

Abderhalden, dont on sait les recherches sur les ferments, a étudié la décomposition d'un polypeptide de synthèse par les tissus normaux et néoplasiques. Il voit que le tissu normal donne des acides aminés, différents du tissu cancéreux ; la dégradation atypique se faisant d'ailleurs de façon plus poussée qu'elle ne se fait dans les conditions normales.

Fischer et Neuberg, Zunz et Cerf, trouvent que la digestion des protides est poussée moins loin dans l'estomac sain que dans l'estomac cancéreux, où l'on retrouve de la tyrosine, de la leucine et de la lysine.

La conclusion est indiscutablement que ce ferment est plus voisin de l'érepsine que de n'importe quel autre produit fermentaire.

Des dosages que M. Tonnet nous a communiqués et qui remontent d'ailleurs à plusieurs années, il résulte que les ferments protéolytiques, abondants dans le cancer de l'estomac et de l'intestin, abondants aussi dans le cancer du foie, sont relativement *rares dans le cancer du sein.*

Il est assez remarquable de voir que si le cancer a une

activité protéolytique évidente, le sang des cancéreux, même porteurs de ces tumeurs, est pourvu également d'un pouvoir éreptique plus considérable que le sang normal, et cette conclusion s'applique à tous les cancers, y compris les cancers du sein, à la seule condition que ces derniers soient d'un certain volume ou généralisés. Le sang reflète donc, pour une part, l'image fermentaire du néoplasme. Ainsi se trouve expliquée d'une façon assez satisfaisante, l'augmentation de l'azote résiduel dans le sang, trouvée par Loeper et Thinh et par Bugnard, et que nous avons nous-même vérifiée une fois, et dont la plus grande part est due aux amino-acides ; l'augmentation aussi de l'acide urique qui semble bien inconstante et légère et qui pourrait être due à la dégradation des bases puriques libérées au niveau même de la tumeur.

Ferments des glucides.

Nous avons déjà envisagé longuement la transformation du glucose en acide lactique. L'activité glycolytique des tissus cancéreux a été étudiée par Warburg et Blanchetière. Ces ferments ont une activité comparable à celle des ferments musculaires. Ils jouent un rôle dans le transport de l'acide phosphorique et permettent la transformation de l'hexose phosphorique en acide lactique (Embden et Meyerhoff).

L'existence de ces ferments nous explique pourquoi l'on trouve une élévation de l'acide lactique dans le sang veineux efférent d'une tumeur, ainsi qu'une augmentation de l'indice chromique résiduel dans le sang des cancéreux par augmentation des produits de dégradation intermédiaire du glucose.

L'action des ferments glycolytiques se fait en milieu anaérobie. Elle va de pair avec la diminution des oxydases au niveau des tissus néoplasiques. On sait que ces oxydases ont pour rôle de transformer l'oxygène moléculaire en oxygène ionique actif.

Mais avant l'action du ferment glycolytique sur le glucose, agit quelquefois un autre ferment, le ferment *amylolytique*; son action s'exerce sur le glycogène. A vrai dire, il a été moins étudié, et beaucoup d'auteurs prétendent qu'il est peu abondant dans la tumeur.

Thomas ne trouve pas d'amylase dans les tissus cancéreux.

Yasamaki constate la faiblesse du taux d'amylase des cancers par comparaison avec d'autres affections.

Tonnet a trouvé de l'amylase dans les tissus cancéreux, mais fort peu dans le cancer du sein.

Il est intéressant de rapprocher cette constatation de celle du glycogène, que nous signalons plus haut. Le glycogène est en général plus discret dans les cancers du sein que dans les autres cancers.

Il est donc naturel qu'une moindre quantité de sucre formé passe de la tumeur dans le sang, et d'ailleurs nous avons signalé que la glycémie des cancéreux du sein était en général normale.

L'amylase ne nous apporte donc sur le fonctionnement de la cellule du cancer du sein que des renseignements assez maigres, mais en corrélation avec ceux fournis par l'étude du glycogène et de la glycémie. Il n'en est pas de même des lipases.

Ferments des graisses.

Les lipases sont des ferments des matières grasses. Quelles que soient les graisses sur lesquelles elles agissent, elles transforment celles-ci en glycérine et acides gras.

Les études sur la lipase datent surtout des recherches d'Hanriot en 1900. Ces recherches ont été suivies de celles de Achard et Clerc, mais ont porté pour la plupart sur le sang. D'autre part, ces auteurs utilisaient comme indicateur une graisse neutre, un monoglycéride, la monobutyrine, et le reproche qu'on pouvait faire à leurs recherches, c'est

qu'ils mettaient en évidence une monobutyrase et non la lipase.

Des travaux ultérieurs ont d'ailleurs bien montré qu'il existait une substance agissant sur les polyglycérides et qui venait probablement des leucocytes du sang.

Quoi qu'il en soit de ces recherches, les études ci-dessus ont utilisé plusieurs méthodes.

Fiessinger recherchait l'activité de la lipase par l'action du tissu considéré sur le beurre carbonaté et lavé. Les Américains Noyes, Siugura et Falk ont préféré se servir de butyrate ou d'acétate d'éthyle. Nous-même, après avoir utilisé la monobutyrine, comme tant d'autres, nous nous sommes servi de l'acétate d'éthyle qui nous paraît donner des résultats plus délicats.

Kaminer avait, il y a plusieurs années, cru voir une diminution des lipases dans le tissu cancéreux.

Thomas n'en avait trouvé que des traces. Pesthy prétend que l'activité des lipases est nulle dans le cancer de l'estomac.

Notre opinion ne concorde pas avec l'observation de Pesthy. Le sein contient en fait de la lipase, mais moins que n'en contiennent d'autres tumeurs comme le cancer du testicule, de l'ovaire et même le fibromyome utérin. Nous pourrions rapprocher de ces faits, la constatation de Loevenhart, à savoir que la glande mammaire en activité a une activité lipolytique plus grande que la glande mammaire au repos.

Déjà, en se servant de monobutyrine, Tonnet avait trouvé une quantité notable de ferments lipolytiques dans le cancer du sein. Il lui avait même semblé que l'abondance de cette lipase était, au moins pour le cancer du sein, proportionnelle à la malignité.

Nous ne pouvons pas, avec M. Parrod, donner de nos constatations une conclusion pronostique.

Nous allons dire simplement les méthodes auxquelles nous nous sommes adressé pour étudier spécialement les lipides et les lipases dans la tumeur du sein.

CHAPITRE IV

RECHERCHES PERSONNELLES SUR LES LIPIDES ET LA LIPASE DU CANCER DU SEIN

Dosage des lipides.

Le dosage des lipides a toujours été effectué suivant la technique donnée par Jacques Hauge. Les fragments de tumeurs prélevés étaient minutieusement débarrassés de toute graisse adventice non tumorale. Certains avaient été conservés dans le formol, d'autres ont été traités immédiatement après l'ablation.

Les résultats, nous a-t-il paru, ne sont guère influencés par la fixation initiale, le formol paraissant avoir respecté les lipides de nos tumeurs.

Le tissu était finement découpé, puis extrait à l'alcool pendant 8 à 10 heures dans l'appareil de Kumagawa. Cet alcool retiré de l'appareil reste en général parfaitement clair. Dans un cas seulement il est devenu très trouble. Par refroidissement s'est déposée une substance jaunâtre, de consistance molle, qui, chauffée dans l'alcool, redevient liquide. Une certaine quantité reste en solution, mais une assez forte partie est reprécipitable par refroidissement. L'ensemble de ce nouveau précipité formait une sorte de macaron semi transparent de consistance très molle. Au microscope on ne voyait aucun cristal, aucune aiguille, mais des granulations graisseuses. Il n'existe indiscutablement pas dans cette substance de cholestérine, mais seulement une sub-

stance grasse que nos dosages n'ont pu caractériser, mais qui n'est pas de la graisse banale.

Dans un deuxième temps, l'alcool est distillé à la pression ordinaire dans un ballon, puis ensuite dans le vide. On abandonne 24 heures dans le vide sulfurique. Le résidu est alors repris par le benzène bouillant dans lequel il se dissout presque entièrement. On filtre s'il y a lieu, on évapore au bain-marie dans une capsule tarée et l'on sèche 15 minutes à l'étuve à 105°, puis l'on pèse.

On a alors le poids des lipides totaux pour une quantité de tissu frais.

Pour avoir le poids de tissu sec, le résidu dans la cartouche à extraction était séché à l'étuve à 105°. Au poids qu'on obtient, on ajoute le poids des lipides trouvé précédemment et le nouveau pourcentage est ainsi facile à établir.

Dosage du cholestérol dans l'extrait lipoïdique.

L'extrait lipoïdique, après pesée, est dissous dans l'éther. On complète à 10 cc. Une prise d'essai de 2 cc. est mise dans un petit ballon ; après évaporation de l'éther, on reprend par la soude alcoolique, et à partir de ce moment on suit exactement la technique de Grigaut relative au sang.

Dosage du phosphore lipoïdique.

Ce qui reste de solution éthérée, après la prise d'essai qui a servi au dosage du cholestérol, est mis dans un petit matras. Après évaporation de l'éther, on procède à la minéralisation sulfonitrique, puis on évapore presque complètement au bain de sable. L'acide phosphorique est dosé dans le résidu par la méthode céruléomolybdique de Deniges (*Précis de Chimie analytique*, t. II, p. 633).

TABLEAU

Nature	En gr. °/₀₀ de tissu frais		
	Lipides totaux	Cholestérine	Phospholipides en lécithine
Epithélioma infiltré très fibreux. Lipides + ...	17	2,50	1
Epi. infiltré cylindrique fibreux. Lipides + + ...	24	5,20	5
Epi. cylindrique tubulé plein. Lipides + + ...	26	8,60	2
Adénome dégénéré, boyaux pleins. Lipides + ...	385	0,60	1,80
Epi. alvéolaire. Lipides + + ...	33		
Epi. infiltré après radiothérapie. Lipides 0	10		1,7
Epi.pénicillé.Lipides + + +	23		
Epi. colloïde. Lipides 0...	16		
Epi. infiltré	49	2,60	

— De l'étude de ce tableau nous pouvons conclure, que le cancer du sein contient des graisses neutres, de la cholestérine en proportion élevée, des phospholipides en quantité appréciable.

— Ce sont les épithéliomas infiltrés et tubulés qui en contiennent le plus ; les cancers colloïdes le moins

— Dans les cancers irradiés les lipides sont bas.

— Enfin, comme certains auteurs l'ont déjà signalé, il n'y a pas un parallélisme étroit entre les résultats de l'histologie et ceux de la chimie, car l'acide osmique ne colore pas les graisses saturées et la cholestérine.

Recherche de la lipase.

La méthode que nous avons employée est celle qu'indiquent Noyes, Siugura et Falk dans *The Journal of Cancer Research* en 1925, et dans *The Journal of Biological Chemistry*, l'année précédente.

Une tumeur de l'homme, fraîchement recueillie, pesant environ 11 gr. 9, est coupée en morceaux aussi fins que possible avec du sable.

On y ajoute 30 cc. d'eau, on recouvre de toluène et on laisse macérer pendant la nuit à la glacière. Après filtration, on fait deux prises d'essai de 5 cc. ; à chacune on ajoute 10 cc. d'eau et 3 mgr. d'acétate d'éthyle. Après un séjour de 22 heures à l'étuve à 37°, l'acide libéré est dosé par la soude déci-normale avec la phénol-phtaléine comme indicateur.

Les deux essais donnent exactement le même chiffre. Un essai à blanc ne donne aucun résultat.

Noyes avait utilisé l'acétate d'éthyle, le butyrate d'éthyle, le phényl acétate ; nous ne pouvons comparer à nos résultats que ceux que donne cet auteur avec l'acétate d'éthyle. Or Noyes, avec ce produit, constate que le cancer du sein contient autant de lipase que le sein au repos, moins que le sein en lactation, moins aussi que le cancer du testicule.

En comparant les résultats de Noyes avec ceux de Loevenhart, voici le tableau que l'on peut établir :

a) *avec le butyrate d'éthyle* :

100 mgr. de sein en lactation = 2,1 mgr. d'acide butyrique.
100 mgr. de sein au repos = 2,1 mgr. d'acide butyrique.
100 mgr. de cancer du sein = 2,2 mgr. d'acide butyrique.

b) *Avec l'acétate d'éthyle* :

Cas de Noyes : 100 mgr. de cancer du sein = 4,8 mgr. d'acide acétique.

Cas personnel : 100 mgr. de cancer du sein = 2, 4 mgr. d'acide acétique.

Le cancer du sein contient donc de la lipase en quantité identique au sein normal ; le point intéressant pour nous est qu'il en contienne.

On peut discuter sur la nature de cette lipase. Il semble qu'elle ne soit pas identique à la monobutyrinase et qu'elle

soit plutôt une estérase qu'une lipase vraie, puisqu'elle est mise en évidence aussi bien dans les recherches de Noyes que dans les nôtres, par le dédoublement de l'acétate ou du butyrate d'éthyle et la mise en liberté de son acide gras.

La discussion nous paraît d'ailleurs d'un intérêt relatif.

Nous signalerons simplement le fait que la lipase existe dans le cancer du sein comme dans d'autres tumeurs, mais que le taux contraste avec celui des lipides et des graisses qui est proportionnellement beaucoup plus élevé.

Certains produits de dédoublement des graisses peuvent aussi passer dans le sang, et les acides gras qu'ils représentent peuvent être accrus dans le sang ainsi que Corrado l'a constaté.

Quant à la cholestérine que l'on constate dans les cancers du sein, elle ne subit guère de modifications dans la tumeur et elle ne peut être influencée par la lipase.

L'apparition dans le sang des cancéreux du sein d'une assez forte proportion de cholestérine ne peut donc tenir qu'au passage de cette cholestérine intacte dans le milieu sanguin. Il y a dans cette indépendance, dans ce comportement particulier de la cholestérine par rapport aux acides gras et aux lipides, la preuve d'une cholestérinogenèse, d'une sécrétion de la cholestérine par la tumeur sur laquelle nous reviendrons.

CHAPITRE V

TUMEURS DES SOURIS

Grâce à l'amabilité de M. Lacassagne, nous avons pu étudier chimiquement quelques tumeurs de souris.

Disons tout d'abord que ces tumeurs, qui sont formées, en général, de boyaux glandulaires assez semblables, ne contiennent pas beaucoup de substances grasses à l'examen histologique.

Néanmoins, dans quelques cellules, on voit des corps muriformes dont les granules sont cernés de noir par l'acide osmique et qui, vraisemblablement, sont encore des lipides complexes, où la lécithine et les graisses neutres, fort peu abondantes, enrobent une certaine quantité de cholestérine.

La tumeur de la souris n'échappe pas à la règle que nous avons posée plus haut, à savoir que les tumeurs du type muqueux sont beaucoup plus pauvres en acides gras que les autres.

Néanmoins nous avons étudié avec M. Parrod au point de vue chimique quelques-unes de ces tumeurs par la méthode indiquée plus haut et les résultats obtenus ne sont pas très différents de ceux des tumeurs humaines.

Dans un premier cas, nous trouvons 26 gr. pour 1.000 de lipides totaux ; et si nous rapportons ce chiffre au tissu sec, nous trouvons qu'il atteint le total assez élevé de 138 pour 1.000 de tissu sec. Dans un second cas : Lipides totaux 48 gr., cholestérine 2 gr. ; phospholipides 30 pour 1.000 de tissu frais.

Il faudrait certainement un plus grand nombre de chiffres pour savoir si certaines tumeurs de la souris ne contiennent pas des quantités plus élevées de graisses que les autres.

Il nous suffit de savoir qu'elles en contiennent et que même les chiffres obtenus par l'examen chimique sont beaucoup plus élevés que ne permettaient de le croire les constatations assez maigres de l'histologie.

	En gr. °/₀₀ de tissu frais		
	Lipides totaux	Cholestérine	Phospholipides
1° Epithélioma de la Souris. Boyaux pleins. Lipides ++	26		
2° Epi. de la Souris. Boyaux pleins. Lipides ++	48	2	30

CHAPITRE VI

LES EFFETS DE LA RADIOTHÉRAPIE ET DE L'INTERVENTION CHIRURGICALE

Si l'on pouvait avoir quelque doute sur le passage dans le sang des cancéreux des produits d'élaboration ou de désintégration de la tumeur du sein, on en trouverait une nouvelle preuve, et celle-là essentielle, dans les variations de la radiothérapie qui fait fondre parfois la tumeur et de l'opération qui la supprime radicalement. Et ces variations sont remarquablement parallèles.

Après avoir étudié les constituants chimiques des tumeurs du sein, nous allons donc préciser les effets de la radiothérapie sur la composition chimique du sang, et nous saisirons sur le vif le passage dans le sang des substances contenues dans les cellules néoplasiques détruites.

On a dit que les cancers du sein étaient en général radio-résistants. Cette affirmation est exacte, mais il est néanmoins quelques cancers du sein qui obéissent à la thérapeutique radiée. D'ailleurs, même dans les tumeurs qui se montrent radio-résistantes, Dominici et Clunet ont pu suivre l'action des rayons X à différentes étapes. Voici leurs constatations :

Après une phase de latence, les éléments néoplasiques présentent une phase d'évolution monstrueuse avec mitoses très atypiques, à laquelle fait suite une phase de dislocation, de nécrose, de phagocytose des cellules ainsi dissociées, tandis que se développe une gangue fibreuse cicatricielle progressive et plus ou moins importante.

Il est logique de penser que ces modifications cellulaires, cette désintégration et cette nécrose cellulaire peuvent entraîner des variations chimiques du sang. Ces variations nous renseignent sur les produits de résorption de la tumeur. Elles s'accentuent en effet surtout dans les cas où les tumeurs irradiées diminuent notablement. ainsi que nous avons pu le voir dans deux de nos observations terminées par une régression presque complète.

Action sur les protides.

MM. Loeper et Tonnet ont noté qu'à la cinquième séance de radiothérapie des tumeurs du sein, comme celles du côlon et de l'estomac, on trouve une augmentation, au moins passagère des albumines sanguines qui peut aller de 5 à 10 %. Cette augmentation porte avant tout sur la globuline, alors que la sérine reste à peu près fixe. Ces faits ont été confirmés par Knipfer, non pas par des dosages chimiques, mais par la réfractométrie.

Nous avons après ces auteurs étudié 4 cas de cancers du sein à la suite d'un traitement radiothérapique.

Trois cas ont été étudiés après 20 séances de radiothérapie locale ; deux autres après 10 séances.

Les chiffres des protides totaux dans les premiers cas sont de :

88 gr. { S=49, G=39 — 92 gr. { S=60, G=32 — 82 gr. { S=54, G=28

Dans les deux autres, les chiffres des protides totaux sont :

avant : 81 gr. { S = 44, G = 37 — après : 84 gr. { S = 52, G = 32

avant : 73 gr. { S = 43, G = 30 — après : 84 gr. { S = 45, G = 39

Nous trouvons donc des chiffres élevés dans les 5 cas après radiothérapie avec augmentation comparative dans 2 cas.

Nous n'avons pas vérifié, sauf dans un cas, le fait d'une augmentation des globulines par rapport à la sérine ; l'augmentation que nous signalons porte sur les albumines totales ; cette augmentation a d'autant plus d'importance qu'il s'agit de malades en général cachectiques.

On a dit que l'amino-acidémie s'accroissait parallèlement à celle des protides. Nous n'avons pas sur ce point de résultats personnels. Mais de certaines recherches faites avant les nôtres, il résulte que l'augmentation a pu, dans certains cas, atteindre 100 %, prouvant indiscutablement la dislocation protéique brutale, dont l'effet se fait sentir non dans les premières séances, mais après 8 ou 10 irradiations. Un tel phénomène n'est d'ailleurs, il faut le dire, que l'exagération de l'amino-acidémie rencontrée dans quelques cas.

L'augmentation des protides et des amino-acides ne peut être mise sur le compte des effets de la radiothérapie sur le sang, sur les leucocytes en particulier. D'abord les applications radiées sont très limitées. Et nos malades, suivis régulièrement au point de vue de la formule sanguine, ne présentaient ni anémie, ni leucopénie, et nous rappelons que leurs tumeurs n'étaient pas suppurées.

D'autre part, nous ferons remarquer que les variations sont en général tardives, alors que la leucolyse est précoce. Enfin, ces variations paraissent, au moins dans certains cas, dépendre avant tout du volume de la tumeur.

L'étude d'un cancer de la plèvre secondaire à un cancer du sein et irradié, que nous retrouvons dans un travail antérieur de Loeper et Tonnet, en fournit une preuve patente.

Après 10 irradiations, le liquide pleural présente une augmentation notable de la globuline et des acides aminés, alors que le nombre des cellules néoplasiques diminue et que la teneur en leucocytes du liquide pleural et du sang

n'est nullement modifiée. Il est évident que l'augmentation de ces protidès est bien due à la destruction des cellules néoplasiques.

La seule irradiation d'une cicatrice ne détermine aucune variation. Nous avons nous-mêmes fait à une malade des irradiations post-opératoires et nous n'avons pas constaté l'ombre de modification des protides du sang, contrairement à ce qu'avait observé Nurnberger.

En résumé, nous croyons pouvoir affirmer que la radiothérapie accroît le taux des albumines du sang dans les cancers du sein et que cet accroissement est bien dû au passage dans le sang des produits de la tumeur. On peut remarquer, que, parfois, cet accroissement peut tenir surtout à la globuline.

Action sur le glucose.

La radiothérapie de la tumeur a une action sur la glycémie. Il semble que le sucre protéique fasse surtout les frais de cette augmentation, qui peut être double ou triple du taux antérieur, ce qui permet de lui attribuer, d'ores et déjà, une origine cellulaire.

Gentil a déjà noté dans l'irradiation des néoplasmes une hyperglycémie qui atteint son maximum au bout de 24 heures et redevient normale 12 heures après.

Slosse et Reding ont confirmé dans une étude ultérieure les résultats précédents.

Nous avons nous-même étudié les variations de la glycémie après radiothérapie, dans 4 cas. Voici les résultats :

Avant.....	0 gr. 70	0 gr. 75	1 gr. 01	0 gr. 88
Après.....	1 gr. 04	1 gr. 20	1 gr. 32	1 gr. 10

L'augmentation paraît donc dans ces 4 cas être de 0,34, 0,45, 0,31 et 0,22 respectivement.

Il est difficile de ne pas admettre la constance de l'augmentation de la glycémie par l'irradiation.

Parallèlement, la radiothérapie, et nous dirons même la radiumthérapie, provoque une diminution des produits intermédiaires de dégradation du glucose.

L'indice chromique résiduel, auquel nous faisions allusion plus haut, décroît constamment au cours des irradiations des néoplasmes du sein comme des autres tumeurs, ainsi que l'ont montré les recherches de Grandclaude, Polonovski et Warembourg. Peut-être y a-t-il une diminution de la glycolyse au niveau de la tumeur ? En tous cas, les résultats sont concordants.

Mais quand l'hyperglycémie elle-même existe, il est important de savoir d'où elle peut provenir.

Nous savons fort bien que certains auteurs, dont Gentil, Slosse et Reding, Joltrain, Revesz et Wolff ont trouvé chez les cancéreux un trouble du métabolisme des hydrates de carbone parfois perceptible déjà à la phase pré-cancéreuse et mis ce trouble en évidence par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée.

Cartault, qui a consacré sa thèse à ce sujet, confirme ces résultats pour de nombreux cancers génitaux et cutanés, mais il ne le confirme pas pour le cancer du sein. Nous rappelons d'ailleurs que si nous avons constaté une augmentation de la glycémie après irradiation, nous n'avons pas, dans nos 13 cas de cancer du sein, constaté d'hyperglycémie spontanée vraie. Il n'y a donc pas de trouble préalable marqué de la glyco-régulation dans le cancer du sein, et c'est ce qui donne toute sa valeur à l'hyperglycémie provoquée.

Le fait, d'autre part, que l'augmentation du sucre est surtout d'ordre protidique nous incite à penser que l'hyperglycémie est bien en rapport avec la libération du sucre cellulaire. Dans ses travaux, Nurnberger l'attribue au sucre des noyaux ; nous pensons que les glucides du protoplasma jouent un rôle bien plus considérable que ceux du noyau dans la production de cette hyperglycémie. La preuve en a d'ailleurs été fournie histologiquement.

Action sur les lipides.

L'action des rayons X sur les lipides sanguins dans le cancer du sein est intéressante, quoique les résultats ne soient pas toujours absolument concordants.

En ce qui concerne tout d'abord l'action sur la cholestérine, certains auteurs, Manhert et Zacherl, Barbaczy et Burgheim dans son rapport au Congrès du Cancer à Wiesbaden, ont trouvé une augmentation du cholestérol après irradiation de sujets cancéreux. Il est vrai que Strauss, Roffo, signalent la diminution de cette même cholestérine dans la tumeur après irradiation *in vitro* et même celle du sérum sanguin irradié.

Luden, qui a étudié le sang de 70 cancéreux après irradiation, trouve une diminution de la cholestérine sanguine avec augmentation de ses produits de désintégration.

Nous ignorons totalement combien de séances de radiothérapie furent pratiquées et combien de temps après ces séances eurent lieu ces constatations. Or, le temps importe autant que le nombre et la durée des séances.

En effet, Schuh, qui a étudié dans sa thèse les variations du cholestérol au cours du cancer, trouve, après radiothérapie et suivant le temps qui s'écoule après cette radiothérapie, 18 cas de diminution et 16 cas d'augmentation.

Nous n'avons qu'une maigre statistique personnelle. 5 cas : trois nous donnent une augmentation sensible de la cholestérine (1 gr., 1 gr. 43, 1 gr. 33), les deux autres donnent une diminution (0 gr. 94, 0 gr. 37). Si bien que nous ne pouvons pas donner de conclusion.

L'augmentation des lipides totaux au cours de la radiothérapie des tumeurs est apparue à MM. Loeper et Tonnet comme plus constante et plus précoce.

Dans deux cas, après radiothérapie, nous obtenons les chiffres de 9 gr. 60 et 7 gr. 70 qui sont des chiffres assez élevés chez des sujets cachectiques. Dans un autre cas,

nous avons noté une augmentation de 0 gr. 34 par rapport au taux initial avant traitement.

Lorsque la cholestérolémie augmente, on peut supposer qu'elle est due à la libération de la cholestérine de la tumeur ; par contre, sa diminution tient, en partie semble-t-il, à sa fragilité vis-à-vis des rayons X. Elle serait le siège d'une oxydation, ce qui expliquerait l'augmentation de ses produits de désintégration dans le sang des cancéreux soumis à la radiothérapie.

La destruction même de la tumeur et de son pouvoir stérogène peut aussi expliquer la diminution de la cholestérine constatée dans le sang d'un certain nombre de malades. La désintégration des cellules explique la libération des lipides et le relèvement de leur proportion sanguine.

L'existence de deux processus antagonistes dont l'un tend à masquer l'autre, explique la discordance des résultats. Si l'on peut admettre que la destruction de la tumeur diminue la production de la cholestérine, on peut admettre aussi qu'elle met en liberté une quantité notable de lipides non cholestériniques.

Action sur le calcium.

Nous avons, au cours de nos recherches, fort peu insisté sur la composition minérale des cancers du sein.

Depuis longtemps, Beebe, Rohdenburg, Waterman ont signalé la teneur élevée en potassium et la faible teneur en calcium.

On sait quel rôle on a fait jouer au potassium dans le développement des tumeurs malignes. Policard et Doubrow, par la méthode de l'incinération, ont vérifié la justesse de ces constatations, en ce qui concerne le cancer du sein.

En étudiant anatomiquement les tumeurs du sein, ces auteurs ont constaté une abondance moins grande de cendres calciques que dans la glande normale ; mais le

tissu conjonctif et le tissu mucoïde renferment incontestablement plus de calcium que les éléments néoplasiques et ce calcium vient du tissu de soutien plus que des cellules mêmes. Une telle constatation n'apporte donc aucun élément à la connaissance de la cellule elle-même.

Le zinc peut être accru et sa teneur serait directement proportionnelle à la rapidité d'évolution de la tumeur (Cristol, Roffo, Lasserre).

Nous n'avons personnellement aucun résultat intéressant à donner sur la composition des tumeurs du sein, en matière anorganique, qui puisse être ajouté à ceux que nous avons indiqués ci-dessus.

Mais, étant donné l'action que certaines tumeurs du sein paraissent avoir sur le métabolisme du calcium dans l'organisme, l'élévation fréquente de la calcémie chez les néoplasiques du sein, étant donné surtout l'hypothèse que nous avons émise que la tumeur du sein se comporte un peu comme une glande ostéolytique, nous avons tenu à voir quelle était sur le calcium la valeur de la radiothérapie.

La radiothérapie paraît avoir une influence sur la calcémie. Nous en avons étudié 3 cas, dans lesquels le calcium était respectivement :

Avant l'irradiation de	0 gr. 120	0,094	0,112
S'abaissant après à	0 gr. 093	0,081	0,091

Cet abaissement du calcium sanguin nous paraît intéressant. Nous savons bien que quelques auteurs (Malczynski, Borisiewicz) ont admis l'action hypocalcémiante des rayons X sur des animaux normaux. Mais ils ont expérimenté sur le chien, appliqué l'irradiation large, fait une seule séance et étudié le calcium 2 à 3 semaines après, toutes conditions bien différentes de celles où nous nous sommes placés. Irradiation très limitée, examen aussitôt après les 10 séances, alors que la tumeur avait en partie régressé. D'ailleurs nous avons, pour éliminer cette objection, irradié une cicatrice de tumeur, longtemps après

l'opération et n'avons obtenu aucun abaissement du calcium, bien mieux une légère augmentation. Nous verrons d'ailleurs plus loin que l'ablation chirurgicale a le même effet que la radiothérapie.

Nous croyons que l'abaissement du calcium est en rapport avec la suppression du pouvoir calcémiant de la tumeur. Evidemment, nous ne nions pas qu'on peut également l'attribuer à la seule action des rayons X sur l'organisme, mais nous ne croyons pas, que, dans l'irradiation simple d'un organe et même dans l'irradiation d'une tumeur, les résultats puissent être considérables.

Enfin, on peut se demander aussi si l'action sur la calcémie ne s'explique pas par la cessation de cette excitation spéciale des parathyroïdes par la tumeur en évolution qui a été décrite.

Ce sont là trois hypothèses également soutenables, mais difficilement vérifiables, qui nécessitent d'autres recherches plus étendues. Nous verrons cependant que les résultats de l'intervention semblent plaider en faveur de la première.

Effets de l'intervention chirurgicale.

Il nous paraît intéressant d'ajouter, et peut-être d'opposer aux résultats fournis par la radiothérapie du cancer du sein, ceux que donne l'étude du sang avant et après l'opération. Ces derniers semblent donner aux premiers leur véritable signification et apportent, à notre sens, une preuve de l'exactitude des hypothèses que nous avons proposées.

Nous n'insistons pas sur les variations de la glycémie qui sont très légères et ne peuvent avoir d'intérêt, puisque nous avons dit que cette glycémie était normale avant l'opération.

Par contre, nous insisterons beaucoup sur celles de la cholestérinémie qui sont, incontestablement, plus frappantes.

Nous avons étudié le cholestérol avant et après l'opération dans 5 cas. Les prises de sang furent faites une semaine après

l'intervention pour éviter les causes d'erreur du choc opératoire et même de l'hémorragie. Voici les résultats que nous avons obtenus :

Cholestérol	
Avant	Après
2 gr. 50	1 gr. 86
3 gr.	2 gr. 30
2 gr. 50	2 gr. 14
3 gr. 10	1 gr. 17
1 gr. 66	1 gr. 36
1 gr. 82	1 gr. 60
1 gr. 77	1 gr. 57

La diminution est donc constante après l'ablation du sein, puisqu'elle porte sur 0 gr. 75, 0 gr. 36, 0 gr. 30, 0 gr. 22, 1 gr. 93 ,0 gr. 74, 0 gr. 20.

Elle nous apporte, semble-t-il, la preuve que la cholestérolémie, rencontrée d'une façon à peu près constante au cours des néoplasmes du sein, est bien due à la tumeur et non pas à une surcharge globale des autres tissus et du sang en cholestérine. Il n'est pas possible de ne pas rapprocher l'abaissement de la cholestérolémie après opération de la diminution possible de la cholestérolémie après radiothérapie.

Nous avons plus haut marqué l'importance de la diminution du calcium après radiothérapie. Assez identiques sont les modifications du calcium après intervention :

Calcium	
Avant	Après (15 j.)
111 mgr.	88 mgr.
109 mgr.	90 mgr.
99 mgr.	98 mgr.
101 mgr.	99 mgr.
85 mgr.	89 mgr.

La diminution du calcium se produit donc dans deux cas sur 5 sensiblement égale à 20 mg. et à 21 mg.

Il nous semble que l'hypothèse la plus vraisemblable est que cette diminution d'ailleurs inconstante est due à la dis-

parition de la tumeur et à son pouvoir, sinon hypercalcémiant, du moins calcémiant.

Conclusion.

La radiothérapie augmente la glycémie, les protides totaux, ainsi que les lipides totaux. Son action sur la cholestérine est variable, mais en général, elle la diminue. Elle diminue aussi, et constamment, la calcémie.

L'ablation du sein malade n'amène pas de changement de la glycémie, mais provoque, elle aussi, une baisse du cholestérol et une baisse de la calcémie.

Si nous envisageons maintenant la signification de ces variations, nous dirons :

1° L'augmentation du sucre, des matières protéiques, des lipides non cholestériniques du sang par l'action des rayons X prouve que ces substances constitutives du néoplasme et résorbées par le sang sont ou des produits de nécrose cellulaire ou, d'une façon plus générale, des produits de résorption ;

2° La diminution fréquente par la radiothérapie de la cholestérine sanguine prouve qu'une partie tout au moins de cette cholestérine est sécrétée par la cellule cancéreuse. D'ailleurs cette même diminution de la cholestérine après l'ablation du sein vient, à notre sens, confirmer cette hypothèse ;

3° L'abaissement fréquent du calcium sanguin, aussi bien après ablation qu'après radiothérapie, indique la disparition d'un pouvoir hypercalcémiant de la tumeur. Il s'agit de savoir si cette action se fait directement ou indirectement par l'intermédiaire des parathyroïdes ou si elle vient d'une sécrétion propre de la tumeur elle-même.

Il nous semble que l'abaissement du calcium est trop brusque, trop régulier, pour qu'on puisse invoquer une intervention de la parathyroïde. Et nous persistons à croire qu'il s'agit bien de l'action de la cellule cancéreuse sur la calcémie.

CHAPITRE VII

VARIATIONS HUMORALES DANS LE CANCER EXPÉRIMENTAL

Le cancer de la souris, qui est si fréquemment observé dans les élevages, et que l'on peut en quelque sorte reproduire à volonté, présente du point de vue histologique quelque rapport avec le cancer humain.

Dans sa disposition épithéliale, il rappelle de très près les acini de la glande normale ; il contient non pas les mêmes cellules osmiophiles que nous avons signalées dans les cancers du sein de la femme, mais les mêmes cellules lipidiques avec leurs croissants, leurs boules, leurs corps muriformes que l'on trouve chez l homme quoique en moindre quantité.

Cette constatation est d'autant plus curieuse que ces tumeurs ne sont pas, comme les tumeurs humaines que nous avons étudiées, des tumeurs infiltrées ou des tumeurs massives, mais des tumeurs tubulées dont la cavité glandulaire est très exactement perceptible. Et le dosage y révèle une quantité assez proche de lipides et de cholestérine.

Il est possible qu'il détermine chez l'animal les mêmes manifestations générales que le cancer de l'homme. Mais ces manifestations, en raison de la petitesse de l'animal, sont fatalement imperceptibles. Aussi, pour apprécier les répercussions animales du cancer n'est-il pas inutile de rappeler quelques-uns des résultats qui ont été obtenus par le Dr Sandrail, sur le cancer du goudron du lapin. Certes, et nous ne le cachons point, le cancer du goudron n'a rien

de commun avec le cancer du sein de l'homme ou de la souris. Néanmoins, c'est un cancer, un cancer progressif dont on connaît nettement le début, dont on peut suivre très exactement l'évolution. C'est pourquoi, tout en n'insistant pas outre mesure, et seulement pour les rapprocher des nôtres, nous voudrions donner quelques-unes des principales conclusions de l'auteur.

Sandrail étudie d'abord la *glycémie*. Pour lui, pendant toute la durée de l'évolution du cancer expérimental, existe une forte hyperglycémie, qui ne cesse que lorsque l'épithélioma régresse. Cette hyperglycémie, qui est peut-être une affaire de moment, doit être opposée à la glycémie presque toujours normale que nous avons observée dans le cancer du sein.

En ce qui concerne le taux des *corps protidiques*, les résultats de Sandrail se rapprochent des nôtres.

Le taux de l'*urée* et celui de l'*azote total* varient peu et les variations observées sont souvent discordantes. On peut dire que les lapins qui présentent un bon état général font souvent de l'*hyperalbuminose* et que les lapins cachectiques n'en font en général point.

Il semble qu'il faille faire entrer en ligne de compte, pour expliquer une réduction possible du taux des albumines, la cachexie de l'animal et l'hydrémie cellulaire qui en est la conséquence. La conservation donc d'un chiffre même normal garde une valeur assez suggestive.

L'*azote résiduel* est constamment augmenté de 100 à 200 %. Cette augmentation varie parallèlement à l'évolution du néoplasme et cette élévation est liée pour la plus grande part à l'accroissement des amino-acides circulants.

On voit que, en ce qui concerne l'azote résiduel et l'hyperalbuminose, les constatations de Sandrail dans ses expériences ne sont pas très éloignées des nôtres dans le cancer du sein.

Il en est à peu près de même des *lipides*. Les variations sont assez semblables à celles que nous avons observées

chez nos malades. La cholestérine augmente légèrement, mais cette augmentation n'est que temporaire et n'évolue pas parallèlement à l'évolution de la tumeur. Les acides gras, en particulier, s'élèvent à plus de 100 à 200 %. Ce sont des acides gras liés aux graisses neutres et non pas des acides gras liés à la cholestérine ou à la lécithine.

Les lipides phosphorés, en particulier les lécithines, peuvent suivre une ascension comparable à celle du cholestérol, mais, fait intéressant, cette augmentation apparaît aussi temporaire.

Les lipides totaux subissent une élévation considérable, qui est due avant tout à l'accroissement des acides gras.

Le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{lipides non cholestériniques}}$ s'abaisse, ainsi que dans leur travail antérieur l'avaient montré dans différents cancers MM. Loeper et Debray.

Rappelons que nous avons, nous aussi, trouvé une augmentation de la cholestérine, mais nous n'avons pas dosé les acides gras et nous ne pouvons établir un rapport exactement superposable à celui de Sandrail.

L'action sur le *métabolisme de base* a été étudiée par Sandrail. Chez beaucoup de ces animaux au stade précancéreux, ce métabolisme était accru de 10 %, puis s'abaissait de façon constante à — 50 %.

Ces faits prennent toute leur valeur si l'on veut bien se rappeler qu'ils ont été vérifiés par Haendel et Tadinuma chez le rat porteur de greffes néoplasiques.

Pourtant les résultats de Sandrail s'opposent aux nôtres sur ce point particulier, car, dans le cancer du sein de l'homme sur 5 cas, nous avons trouvé le métabolisme subnormal dans 4 cas, accru nettement de 25 % dans un seul.

Nous verrons d'ailleurs plus loin ce que nous dit sur ce point l'injection à l'animal d'extraits de tumeurs humaines.

Nous avons insisté quelque peu sur ces recherches de Sandrail, car même si elles ne concernent pas des cancers du sein, elles *concernent des cancers*, et un certain nombre

des faits constatés par l'auteur se superposent assez exactement à ceux observés par nous-mêmes.

Nous y voyons la preuve que les néoplasmes, quelles que soient leurs localisations, sont capables de lancer dans la circulation une quantité assez considérable de leurs produits constitutifs, et, qu'il s'agisse d'une tumeur du goudron ou d'une tumeur du sein ou d'un autre organe, cette sécrétion, ce passage dans l'organisme peuvent avoir pour conséquence des modifications humorales d'une part, et quelques réactions cliniques de l'autre.

Résultats de l'injection d'extraits de tumeurs aux animaux.

Dans l'étude chimique et humorale du cancer du sein, nous avons constaté quelques symptômes particuliers : la fréquence des localisations osseuses à type ostéolytique, l'augmentation du métabolisme basal et la production dans un cas de phénomènes utéro-ovariens.

Dans le sang, nous avons trouvé quelquefois un taux assez élevé de calcium, une hyperphosphatasémie, une augmentation de la cholestérine et vérifié d'importantes modifications sous l'influence des rayons X et de l'intervention.

Dans l'examen histologique de la tumeur, nous avons d'autre part retrouvé des substances d'élaboration intéressantes, en même temps que des déchets cellulaires, les uns et les autres représentant une sécrétion ou une résorption.

De l'examen chimique des tumeurs, nous avons enfin pu isoler quelques produits biologiques assez nettement définis.

Tout cet ensemble de recherches semble apporter la preuve d'une action hormono-sécrétoire de la tumeur.

Nous devons maintenant voir s'il est possible de retrouver expérimentalement, par l'injection à l'animal des extraits de tumeur du sein, ce pouvoir ostéolytique ou tout au

moins hypercalcémiant, ce pouvoir oestrogène et cette action sur le métabolisme basal.

* * *

Nous reviendrons d'abord quelque peu sur l'historique de cette expérimentation, et surtout sur une hypothèse qu'elle a fait naître et qui a spécialement passionné les chercheurs, à savoir celle des toxines cancéreuses.

Toxines cancéreuses.

Elles sont tout ce qu'il y a de plus hypothétique. Il n'est pas niable que la précocité de la cachexie, l'importance de l'anémie, malgré une conservation relative de l'appétit et malgré l'absence ou le petit nombre des métastases, éveillent dans l'esprit l'idée d'une intoxication réelle et progressive.

Certes, aujourd'hui, où l'on connaît bien les vitamines et les produits indispensables à la nutrition d'un organisme, on peut invoquer une spoliation de l'organisme par le développement même de la tumeur et ses exigences nutritives. Il s'agirait alors de troubles de *carence* plus que de troubles d'intoxication. Mais, étant donné ce que nous savons de la tumeur, de ses sécrétions et de ses résorptions, l'idée d'une intoxication est parfaitement défendable.

Reste à savoir si cette intoxication dépend d'une toxine spécifique véritable ou simplement de la résorption par l'organisme de toute une série d'éléments constitutifs de la tumeur.

Nonne ne disait-il pas à propos d'un cancer de la prostate, d'ailleurs accompagné de myélite : « Le cancer est une véritable fabrique de toxines dont l'un des effets est la cachexie, et l'on ne voit pas pour quelle raison la toxine cancéreuse agirait différemment de la toxine microbienne »,

phrase dont on peut critiquer les termes, mais dont on peut garder le sens général.

Cette idée d'une toxine spécifique eut d'ailleurs de nombreux défenseurs.

Nowell aurait extrait des tissus cancéreux un principe cristallisable d'une toxicité élevée. La chose est bien possible, mais ce principe n'est-il pas une substance banale et non une substance spécifique?

Ewald et Jacobson disent avoir retiré une ptomaïne des tissus cancéreux ; constatation encore fort possible puisque beaucoup d'éléments, au moins de certains cancers, sont en voie de désintégration.

Mayet, dont on a beaucoup discuté les expériences, dit avoir pu déterminer, par des injections de suc cancéreux filtré, une cachexie lente ou rapide de ses animaux.

Il n'y a pas jusqu'à Meyer qui dit voir la toxicité s'étendre, chez les cancéreux, jusqu'à l'extrait de leur rate.

Une des études les plus importantes qui aient été faites sur ce sujet, est celle de Mme Girard-Mangin, dans le laboratoire du Professeur Roger. Cet auteur a étudié les effets d'extraits de tumeurs injectés à l'animal. Elle a employé des tumeurs broyées, mélangées avec du sérum salé. Les injections étaient faites par voie veineuse ou dans le péritoine. Les accidents provoqués furent immédiats ou tardifs, passagers ou progressifs, aigus ou chroniques.

Les premiers pouvaient être très intenses et conduire rapidement à la mort ; ils étaient caractérisés par de l'hypotension, de l'hypothermie, des convulsions, des hémorragies ; les seconds par une cachexie progressive pouvant aboutir à la mort.

Certes, quand on relit les observations de Mme Girard-Mangin, on pense qu'un certain nombre des symptômes qu'elle a observés ne sont pas attribuables uniquement à l'extrait injecté, mais bien à des embolies, des spasmes vasculaires, peut-être même à de simples phénomènes de choc.

Pourtant, l'auteur aurait constaté que les tumeurs bénignes sont, à l'instar des organes sains, moins toxiques que les néoplasmes, et que dans les néoplasmes, les tumeurs de la mamelle prennent une place importante. Il existe même une différence entre les diverses tumeurs du sein. Celles qui sont riches en tissu fibreux sont beaucoup moins toxiques que celles qui sont molles ou encéphaloïdes. Les adénomes kystiques dégénérés présentent eux-mêmes une réelle toxicité. Et elle conclut que la toxicité est d'autant plus élevée que l'évolution du cancer a été plus rapide.

La nature de cette toxine cancéreuse hypothétique serait colloïdale. L'alcool la précipite ; la chaleur la réduit ; son action se manifeste à dose infime, comme celle des ferments.

Les conclusions de Mme Girard-Mangin ne sont pas exemptes de critique, tout au moins en ce qui concerne les accidents immédiats. Ceux-ci, en effet, que nous avons aussi retrouvés dans nos expériences, nous semblent entièrement comparables à ceux que détermine le choc protidique.

On peut être moins sévère pourtant à l'égard des accidents chroniques et de la cachexie lente, tout en admettant que des injections répétées d'un cancer transformé, puissent produire une cachexie chronique ; à proprement parler, on peut admettre cependant qu'elle a plus de signification que les accidents aigus, et qu'elle se caractérise par des symptômes assez analogues à ceux que l'on constate chez l'homme.

Nous croyons néanmoins que l'hypothèse, si séduisante, de toxines cancéreuses, n'a pas une base très solide.

Dans la littérature, on trouve d'ailleurs un grand nombre d'auteurs qui en nient l'existence.

Blumenthal, expérimentant avec des extraits glycérinés ou aqueux des tumeurs, ne constate aucun effet toxique.

Contamin et Bruschettini aboutissent aux mêmes conclusions. Beebe trouve que les extraits de tumeurs sont plus

toxiques que les extraits de tissu normal, mais il n'y voit pas la preuve de l'existence d'une toxine cancéreuse.

Von Furth pense que les résultats obtenus par ces injections ne prouvent pas l'existence d'une toxine cancéreuse, car des hémolysines et des cytolysines très banales peuvent provoquer des phénomènes analogues ou identiques.

On peut se demander pourquoi certains auteurs ont pu, avec les extraits cancéreux, obtenir des effets nocifs, alors que d'autres n'en obtiennent point ? Est-ce parce que certaines de leurs tumeurs étaient infectées? Est-ce parce que certaines étaient nécrosées? Est-ce parce que les injections intra-veineuses provoquaient chez certains animaux des embolies qu'elles ne provoquaient point chez d'autres? Y a-t-il parfois hypersensibilité des animaux ? Y a-t-il même, comme le pensaient Seyderheim et Lampe, dans les tumeurs actives, des ferments surabondants qui réduisent la toxine elle-même?

Convaincus de cette dernière hypothèse, les auteurs ci-dessus ont préparé des extraits alcooliques à froid et des extraits simples. Les premiers seuls ont donné des accidents immédiats ou tardifs, et les autres n'en provoquaient point.

Thomas et Roffo ont repris cette question et abouti aux conclusions suivantes :

La toxicité des tumeurs dépend du taux des albumines qu'elles renferment ; la disparition des matières protéiques fait disparaître la toxicité ; les cellules des tumeurs du sein sont moins toxiques que celles des surrénales, du thyroïde ou de l'ovaire, et sont moins capables de provoquer des accidents immédiats ou tardifs et de la cachexie.

En un mot, ils n'admettent pas l'existence d'une toxine cancéreuse spécifique.

Nous partageons entièrement cette manière de voir. Les accidents immédiats obtenus par voie veineuse consistent bien en hypotension, troubles du rythme, convulsions, mais ces manifestations sont des manifestations banales de choc protéique.

Les accidents lents sont dus à la résorption de protides et de lipides contenus dans la tumeur, dont l'autolyse est plus ou moins accentuée. Il ne s'agit pas là d'une toxine à proprement parler, non plus surtout que d'une toxine spécifique. Il s'agit cependant tout de même de nocivité, mais cette nocivité est banale et sans spécificité, et elle dépend de la mise en liberté des éléments constituants de la tumeur. Elle dépend aussi, plus spécialement, de certains produits de son élaboration.

Il faut cesser de parler de toxicité ; il ne faut même pas parler de nocivité ; il vaut mieux dire *action physiologique ou pharmacodynamique* des extraits de tissus cancéreux, rapprochant ainsi les symptômes observés et les effets obtenus de ceux que donne un extrait glandulaire quelconque. Et dans ces effets il n'est pas dit qu'il y ait une certaine spécificité.

Ces différents produits qui passent dans la circulation sont des protides et des lipides dont l'autolyse est toujours beaucoup plus importante dans la tumeur qu'elle ne l'est dans les tissus normaux. Ces substances passent aisément et en grande abondance dans la circulation générale. La nocivité la plus élevée, si l'on peut parler ainsi, semble attribuable aux corps protéiques. Certains sont solubles dans l'alcool à 85°, mais la plupart précipitent par l'alcool absolu. Ils sont de nature colloïdale. Tous ces caractères ont été bien mis en évidence par Mme Dobrovolskaia-Zavadskaia expérimentant sur la tumeur spontanée de la mamelle de la souris, et Lumière avait depuis longtemps dit que les extraits de tumeurs ne contenaient comme toxiques que les matières colloïdales, protéiques, susceptibles d'entrer en action avec les albumines plasmatiques.

Nous répétons que nous n'aimons point ce mot de toxicité et nous ajoutons que les corps dits toxiques ne sont peut-être que des protides. Mais il ne faut point oublier les lipides. Ceux-ci peuvent avoir leur action physiologique aussi, comme ont une action physiologique les extraits lipidiques

de la surrénale, de l'ovaire ou du testicule. Ils ont été négligés. Et le sein en contient une grande quantité.

Ces produits lipidiques et protéiques, dont la composition chimique est bien difficile à définir, peuvent provenir de l'élaboration ou de la désintégration de la tumeur. Il serait donc nécessaire, pour avoir sur les tumeurs une expérimentation probante, de séparer les extraits de tumeurs en extraits aqueux, alcooliques, chloroformiques, et de les injecter séparément dans le sang ou sous la peau d'un animal, à doses fortes ou à doses faibles, de réaliser ainsi des accidents immédiats ou des accidents tardifs et prolongés et peut-être différents les uns des autres.

On comprend que pareille recherche soit difficile à effectuer avec des tumeurs aussi petites que le sont, en général, les tumeurs du sein.

Certaines recherches ont abouti pourtant dans cet ordre d'idées à mettre en évidence quelques facteurs physiologiques dans les cancers mammaires, et tout d'abord une substance oestrogène et un facteur de croissance.

a) Substance oestrogène.

Mme Dobrovolskaia-Zavadskaia et Zephiroff ont isolé, dans les tumeurs mammaires spontanées de la souris, une substance liposoluble, douée d'une activité œstrogénique sur les femelles castrées, déterminant, par conséquent la kératinisation de l'épithélium vaginal sur la souris ovariectomisée.

Il s'agit là d'une substance hormonale proche des stérines, et par conséquent, de la folliculine. On sait que la folliculine a une formule voisine du cholestérol, différente seulement par la présence de trois doubles liaisons dans le cycle A et d'une fonction cétone qui remplace la chaîne latérale du cholestérol.

La proximité ou plutôt la parenté de ces deux ordres de substances est bien connue ; or, le cholestérol existe à n'en

pas douter dans les tumeurs de la souris comme dans les tumeurs humaines jusqu'à 8 gr. ‰. Il ne paraît donc pas surprenant de trouver dans l'épithélioma mammaire de la souris une substance œstrogène.

De telles constatations sont pourtant rares et les mêmes auteurs ne les ont point pu faire dans la mamelle de vache, pas plus que dans un cancer du sein humain.

La signification de la folliculine dans la tumeur du sein de la souris peut donc être discutée.

D'autre part, Lacassagne et Nika n'ont pas trouvé de folliculine au sein même de la tumeur cancéreuse, mais seulement dans son voisinage, c'est-à-dire dans la partie du sein non cancéreux voisin de la tumeur. La tumeur du sein ne contiendrait donc pas d'œstrogène, tout au moins n'en contiendrait-elle que dans la partie du sein en voie de transformation.

On pourrait donc supposer que cette folliculine a sa part dans la naissance du cancer plus qu'elle n'est née du cancer lui-même.

Les recherches de Loewe, Raudenbusch et Voss apportent une réponse différente à cette question. Ils ont montré que le tissu cancéreux humain est plus riche en hormones sexuelles que le tissu ovarien. Celles aussi de Dingemanse, Hart De Jong et Laqueur qui ont trouvé dans le sang des cancéreux une teneur élevée en hormones sexuelles féminines. Evidemment, de tels renseignements sont particulièrement importants. Ils prouvent qu'il peut exister de la folliculine dans le sein cancéreux, autour du sein cancéreux, dans le sang des cancéreux, mais ils suggèrent l'idée que cette folliculine a plutôt une action dans la genèse du cancer qu'elle n'est formée par lui. Et c'est aussi la conclusion des beaux travaux de Lacassagne.

Cet auteur, injectant de la folliculine pendant un certain temps à des souris, a montré que les adéno-carcinomes mammaires apparaissaient chez ces souris assez aisément, mais surtout dans les lignées sujettes spontanément au

cancer, et dans une proportion beaucoup plus élevée que chez les souris témoins.

Ainsi, tout au moins sur des terrains prédisposés, la folliculine apparaît dans ces expériences comme ayant une action cancérigène. Elle facilite le développement de la tumeur et n'apparaît pas comme une conséquence de sa sécrétion.

Nous persistons cependant à croire que *certaines tumeurs du sein sécrètent de la folliculine*, où une substance analogue, et nous donnerons plus loin les résultats qui nous permettent d'asseoir assez solidement cette opinion.

b) Facteur de croissance.

Mme Dobrovolskaia-Zavadskaia a retiré de l'adéno-cancer de la mamelle de la souris une substance hydrosoluble qui, injectée chez les jeunes rats, est capable d'activer la croissance et le développement génital. Cette substance se rapproche donc de l'hormone de croissance (hormone somatotrope) isolée du lobe antérieur de l'hypophyse par Long et Evans.

Nous sommes ici en plein dans le problème qui nous occupe, puisqu'il s'agit d'une substance sécrétée par la tumeur, et il ne peut être question de la faire provenir d'un autre organe.

Nous savons bien que Zondek a trouvé dans les urines du cancéreux du prolan A, capable d'activer la maturation folliculaire. Mais cette hormone gonadotrope n'est point la même que l'hormone de croissance dont nous parlions tout à l'heure et elle est constatée dans l'urine et non dans la tumeur. Ceci prouve peut-être qu'elle vient de la glande hypophyse plus que de la tumeur elle-même. L'hypothèse est d'autant plus permise qu'on sait que Zondek et Wyeth ont noté assez fréquemment dans le cancer une hypertrophie de l'hypophyse.

Relatons encore les observations de N. Fiessinger et

Moricard, qui ont constaté dans les urines d'une malade atteinte de cancer utérin encore une hormone gonadotrope, mais les auteurs admettent la sécrétion de cette hormone par la tumeur.

Nous conclurons qu'on rencontre parfois dans le cancer du sein de la souris une hormone analogue à la folliculine et que la constatation de cette folliculine dans la partie du sein restée saine chez l'homme tendrait à prouver qu'elle sert plutôt à l'édification de la tumeur qu'elle n'en est le produit.

D'autre part, si la présence d'hormone gonadotrope dans l'urine des cancers de l'utérus ne prouve pas de façon absolue que cette hormone ne vienne pas de l'hypophyse, si la présence d'hormone gonadotrope ou de prolan A dans les urines de certains cancers du sein ne prouve pas que cette hormone soit sécrétée par la tumeur, il n'en est pas moins vrai que la constatation d'un produit de croissance dans la tumeur de la mamelle est la preuve d'une sécrétion par cette mamelle d'un produit véritablement hormonal, et il y a des raisons de croire que ce produit hormonal est sécrété par les cellules cancéreuses.

D'ailleurs, la discussion d'une action sécrétoire indirecte, c'est-à-dire de la provocation dans une glande normale d'une sécrétion exagérée par les substances circulantes venant de la tumeur, peut être faite, non seulement à propos de l'hypophyse, mais encore de la thyroïde et de la surrénale.

Certains auteurs ont pensé que les sécrétions cancéreuses agissaient sur la thyroïde. D'autres ont attribué à la réaction de la surrénale une telle spécificité qu'elle pourrait servir au diagnostic, et nous avons vu nous-mêmes, au chapitre clinique, que l'on avait dans les cancers ostéolytiques du sein discuté l'action des parathyroïdes, bien plus encore qu'une action ostéolytique propre à la tumeur.

Les éléments de la discussion sont divers et les réponses peuvent être très différentes.

CHAPITRE VIII

EXPÉRIMENTATION PERSONNELLE

Nous avons étudié, avec l'aide du Professeur Gley, l'influence que peut avoir sur un animal d'expérience l'injection d'extraits de tumeurs du sein de l'homme.

Ce que nous voulions envisager avant tout, c'est l'action sur le tonus vasculaire, sur la composition des humeurs, sur le métabolisme de base. Nous avons spécialement étudié les extraits lipidiques dans leur action sur le tractus génital.

Ainsi peuvent être opposés ou rapprochés les résultats obtenus avec des produits solubles dans l'eau et des produits solubles dans le benzène ou dans l'éther.

Notre but était de vérifier, et peut-être de produire en partie, les trois réactions principales que nous avions cru pouvoir isoler chez l'homme :

Syndrome pseudo-thyroïdien,
Syndrome ostéolytique,
Syndrome ovarien.

Les tumeurs du sein que nous avons utilisées pour ces essais, étaient toujours fraîchement recueillies, débarrassées entièrement de tout le tissu glandulaire normal aussi bien que de la graisse de voisinage, et préparées immédiatement.

La tumeur est divisée en tranches aussi fines que possible, elle est broyée dans un mortier en ajoutant du sable fin et du sérum physiologique.

Lorsque l'opération est terminée, on filtre une première fois, le liquide surnageant qui a un aspect louche. On reprend le résidu par du sérum salé On laisse en contact pendant une heure ; on filtre à nouveau le liquide surnageant et l'on réunit les deux filtrats.

a) On acidule ce filtrat global à l'acide chlorhydrique $\frac{N}{10}$. On agite avec de l'éther. On prend une ampoule à décantation et on sépare la partie éthérée de la partie aqueuse. La partie aqueuse est ensuite neutralisée par la soude $\frac{N}{10}$. Le filtrat contient donc tous les éléments hydro-solubles de la tumeur et les lipides ayant été retirés par l'éther.

Nous avons injecté ce filtrat au chien et au lapin. Nous avons étudié son effet sur la calcémie et la glycémie du chien, sur la tension et le métabolisme de base du lapin.

b) Par ailleurs on dessèche le résidu de l'extraction dans le vide. On extrait les lipides par l'éther avec l'appareil de Soxhlet. On ajoute à cet éther l'éther provenant de l'épuisement préalable de l'extrait aqueux.

On a donc ainsi réuni tous les lipides constituants de la tumeur. On évapore doucement avec 2 cc. d'huile et c'est le produit huileux qu'on injecte au rat pour la recherche des œstrogènes.

I. — Action sur la tension artérielle.

Nous avons utilisé l'extrait total comprenant évidemment des protides et des sels en solution dans de l'eau salée.

L'injection fut faite chez le chien par voie veineuse lentement. La tension artérielle était prise à la carotide. Les prises de sang étaient faites à l'artère fémorale.

Voici nos résultats :

1° Chien de 6 kgr. Vagues intacts. Chloralose 10 cgr. par kgr.

Injection intra-veineuse de 10 cgr. d'extrait hydrosoluble correspondant à 3 gr. 5 de tumeur.

La tumeur était ici une tumeur de type alvéolaire, contenant quelques inclusions graisseuses et des lipoïdes.

10 secondes après l'injection, une forte hypotension se produit, brutale, et d'une hauteur de 5 cm. accompagnée d'agitation, de polypnée, de diminution de l'amplitude cardiaque et, après 7 minutes, ces symptômes persistaient encore.

2° Chien de 5 kgr. Vagues intacts. Chloralose 10 cgr. par kilogramme.

Injection de 4 cc., correspondant à 1 gr. 40 de cette tumeur.

La tumeur expérimentée était une tumeur arrondie, de type infiltré diffus avec réaction intense du stroma.

La tension artérielle se maintient pendant 30 minutes sans aucune variation. Mais, à ce moment-là, l'animal présente de la polypnée, de l'agitation. La tension artérielle s'effondre de 4 cm. L'ensemble des accidents dure quelques minutes et 30 minutes après, la tension atteint à nouveau son chiffre normal.

On voit donc se produire de façon constante une chute de la tension artérielle : dans la première, immédiatement ; dans la seconde, après 30 minutes.

Il s'agit sans doute d'un phénomène de choc et qui n'a, par conséquent, rien que de très banal. Néanmoins, il n'est pas impossible d'y voir l'action d'une substance hypotensive. Cette substance, qui n'aurait rien de spécifique, pourrait se rapprocher des produits de transformation de l'albumine et spécialement de l'histamine ou de la choline.

II. — Action sur les composants du sang.

Nous avons examiné avant et après l'injection d'extraits de tumeurs, le cholestérol et le sucre chez un de nos animaux, et nous avons constaté des modifications très appréciables.

Le *cholestérol*, qui est de *1,52* avant l'intervention, s'abaisse à *1,10* 30 minutes après.

Le *glucose*, qui est à *0,98* avant l'intervention, s'abaisse à *0,75* après 30 minutes et remonte à *0,84* après 60 minutes.

Cette baisse du cholestérol et du sucre sanguin sont un peu en désaccord avec les phénomènes observés chez l'homme. Ils peuvent être considérés comme le résultat du choc protéique, auquel l'animal a survécu. Ils sont trop fugaces pour que nous en tenions grand compte.

Si les injections par voie veineuse ont une action aussi violente, les injections par voie sous-cutanée d'extraits correspondants, même à 7 gr. de tumeur, ne déterminent en général aucun accident.

Nous avons ainsi injecté à un lapin 2 cc. d'extrait par voie sous-cutanée. Nous avons répété cela chez des chiens et nous n'avons constaté, après 10 jours, aucun accident.

Ces épreuves ne nous apportent encore aucune preuve qu'il existe dans les tumeurs du sein des produits spécifiques, à plus forte raison des produits toxiques ; nos résultats confirment ceux obtenus par Thomas, avec des extraits de cancer du sein

Ils ne prouvent cependant pas qu'il ne puisse y avoir dans la tumeur des produits d'action véritablement toxique, mais qui, vraisemblablement, ont une grande analogie avec ceux que peut présenter la désintégration de toutes les cellules de l'économie. On comprend cependant que la résorption prolongée de ces produits puisse se produire chez l'homme et avoir quelque répercussion sur la cachexie.

III. — **Action sur la calcémie.**

En raison des constatations que nous avions faites, qui nous paraissent assez suggestives, d'ostéolyse très marquée et aussi d'hypercalcémie possible chez des sujets atteints

de cancer du sein même non généralisé, nous avions pensé pouvoir attribuer le processus ostéolytique et l'action sur le calcium à la cellule cancéreuse elle-même et à la sécrétion par cette tumeur d'une substance lytique du tissu osseux et mobilisatrice du calcium.

Nous avons déjà discuté plus haut la part que pouvait avoir dans l'ostéolyse du cancer du sein l'hyperémie locale et dénié à ce processus toute part prépondérante dans la production de l'ostéolyse, car il devrait aussi se rencontrer dans les tumeurs de la prostate qui sont ostéocondensantes.

Nous avons discuté longuement la part de l'hyperparathyroïdie dans la production de l'hypercalcémie humaine. Mais quand elle existe, cette hypercalcémie cesse aussitôt après l'ablation de le tumeur ou son irradiation. Et quand elle n'existe pas, la calcémie baisse aussitôt, ce qui ne va guère avec l'hypothèse d'une hyperparathyroïdie. Nous avons d'ailleurs rappelé que dans toutes les lésions osseuses, la parathyroïde était excitée du fait d'une réaction de défense secondaire au processus de décalcification.

La clinique ne nous avait pas apporté de preuve certaine d'une hormone ostéolytique ou calcémiante, bien que nous ayons rétrouvé fréquemment une hypercalcémie, aussi bien dans les tumeurs du sein avec ou sans métastases osseuses. Mais la radiothérapie faisait constamment baisser cette calcémie de 1 à 2 cgr. Un tel résultat ne peut s'expliquer que par la suppression de la tumeur, puisque l'ablation du cancer du sein produit exactement le même phénomène par des moyens plus radicaux et différents.

Nous avons d'autre part montré que dans la plupart des cancers du sein, même dans ceux qui ne s'accompagnent pas de métastases, les phosphatases étaient élevées.

Enfin, examinant les os atteints de néoplasme, nous trouvions souvent le processus cancéreux sous forme de myélose diffuse avec des cellules même isolées, dont l'action lytique sur le tissu osseux n'a rien de comparable avec l'action morcelante, destructive et non lytique d'une tumeur localisée.

Certes, au cours des néoplasmes, l'hyper-calcémie n'est pas souvent mise en évidence, sans doute parce que l'élimination urinaire ou intestinale et le mécanisme régulateur de la calcémie entrent en jeu pour rétablir l'équilibre.

C'est pourquoi nous avons cherché si l'extrait de tumeur du sein ne pouvait avoir, chez l'animal, une action hypercalcémiante qui mettrait en évidence de façon solide un facteur hypercalcémiant inhérent à la cellule même du néoplasme.

Voici nos résultats :

1° Tumeur arrondie, fibreuse, de type alvéolaire avec quelques enclaves graisseuses et des corps muriformes.

Calcémie 103 mgr. Phosphatases 12 unités Bodanski.

La malade présentait une métastase vertébrale avec effondrement et une métastase ostéolytique de la branche ischio-pubienne.

A un chien à jeun, de 5 kgr. est injecté sous la peau un extrait de 7 gr. 35 de tumeur fraîche.

Calcémie initiale	138 mgr.
17 h. après l'injection.....	152 mgr.
24 h. après l'injection.....	145 mgr.
72 h. après l'injection.....	135 mgr.

L'augmentation du calcium sanguin va donc de 138 mgr. à 152 mgr. ce qui représente 14 mgr. d'augmentation, et cette calcémie persiste 24 heures au moins, alors que le chien n'a présenté après l'injection aucun accident ou incident.

2° Malade présentant un cancer glandulaire du sein, opéré deux ans auparavant.

Métastases diffuses de type ostéolytique (calcémie 126 mgr.) et métastases sous-cutanées au niveau de la cicatrice.

Prélèvement d'une métastase sous-cutanée.

Injection sous-cutanée à un chien à jeun d'un extrait correspondant à 10 cgr. seulement de tumeur.

Calcémie avant l'injection	102 mgr.
14 h. après	110 mgr.
21 h. après	104 mgr.

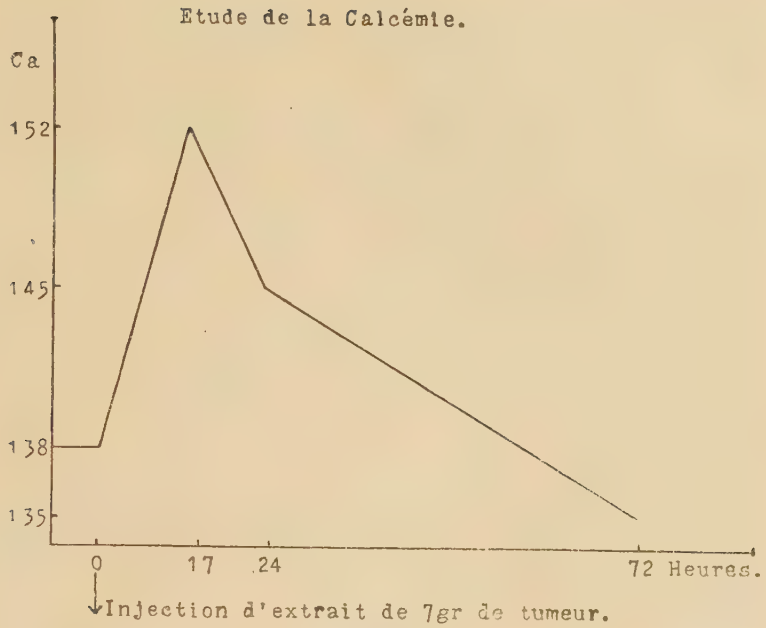


FIGURE 1.

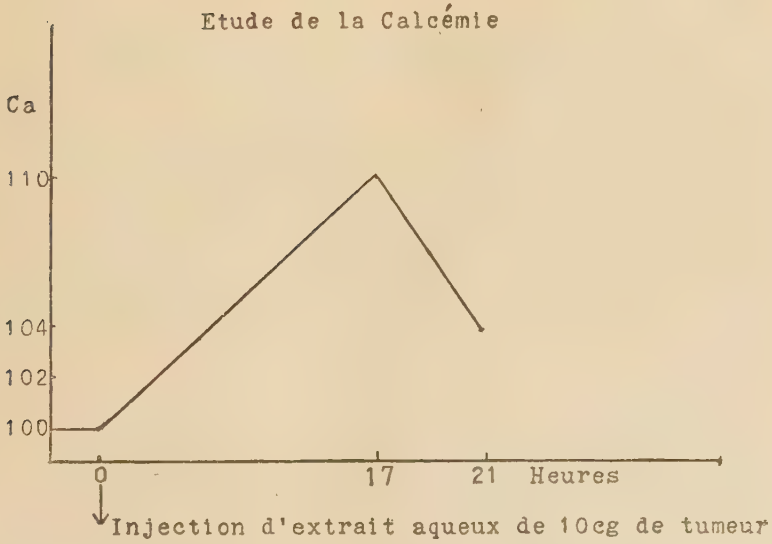


FIGURE 2.

Evidemment c'est une augmentation faible, mais l'injection correspondait à une quantité infinitésimale de tumeur et la précarité du produit explique l'augmentation moins élevée de la calcémie dans ce cas que dans les autres.

On pourrait objecter que les chiffres obtenus dans ces cas ne sont pas très élevés et se demander si les variations de la calcémie ne sont pas consécutives à l'introduction dans l'organisme du calcium même contenu dans le produit injecté.

Une pareille hypothèse est bien peu vraisemblable, étant donné que la quantité de calcium contenue dans les extraits de tumeurs est infinitésimale et ne peut, en aucune façon dispersée dans le sang du chien, amener une modification de cette importance.

Ce qui donne d'ailleurs leur valeur à ces résultats, c'est qu'ils sont obtenus, non par injection veineuse, mais par injection sous-cutanée, et que les résultats obtenus se maintiennent pendant plusieurs heures.

D'ailleurs, nous avons fait une contre-partie et injecté à un chien à jeun un extrait de mastite chronique d'une malade opérée à tort pour un cancer du sein.

Calcémie avant l'injection	130 mgr.
Calcémie après 16 heures.....	120 mgr.

Ce qui est une chute et non un accroissement.

Toutes les tumeurs du sein ne sont pas ostéolytiques ni calcémiantes. Nous avons en effet injecté à un chien l'extrait d'une tumeur du sein, très limitée de type nodulaire infiltré, n'ayant donné lieu à aucune métastase, à aucune hypercalcémie du vivant de la maladie et nous n'avons obtenu aucune modification de la calcémie du chien.

Après injection de 2 cc. d'extrait :

Calcémie avant l'injection	128 mgr.

et elle reste remarquablement stationnaire à

16 heures après	126 mgr.
24 heures après	126 mgr.

Nous avons répété cette expérience avec 2 autres tumeurs sans obtenir de variation de la calcémie.

Il ne nous paraît donc pas douteux que certaines tumeurs du sein ont une action sur le calcium et que cette action se manifeste surtout avec les tumeurs qui ont déjà lancé dans l'organisme d'importantes métastases de type ostéolytique.

Cette hypothèse d'une action directe sur les os de certains cancers du sein nous paraît, surtout si on la rapproche de l'étude des phosphatases, plus près de la réalité que celle d'une hyperparathyroïdie probablement secondaire, souvent hypothétique, en tous cas inconstante. Nous répétons que nous ne croyons pas que cette propriété ostéolytique appartienne à tous les cancers du sein, mais seulement à certains d'entre eux ; les expériences que nous *avons apportées montrent l'existence d'une hormone ostéolytique, au moins chez un certain nombre de cancers du sein. Ce sont surtout des cancers infiltrés, peu acineux et peu muqueux.*

IV. — **Etude du métabolisme basal.**

Nous avons vu dans notre étude clinique que le métabolisme basal, en général normal dans les néoplasmes du sein, pouvait, en certains cas, s'élever à plus de 25 % avec tachycardie à 100, amaigrissement massif de 30 kgr. ; et nous pensions que l'on pouvait attribuer au néoplasme lui-même et à son action sur l'organisme l'origine de ce syndrome qui ressemble par certains points à l'hyperthyroïdie.

Nous avons donc recherché chez l'animal l'effet de l'injection de tumeur sur le métabolisme basal, et voici nos résultats :

1° Tumeur de type infiltré avec réaction franche du stroma, quelques éléments cellulaires contiennent de la cholestérine. Peu de mucus. Beaucoup sont du type cellulaire osmiaffines, c'est-à-dire se teintent en brun chaud par l'acide osmique.

Injection au lapin par voie sous-cutanée de 2 cgr. 5 d'extrait total de tumeur.

Résultat : augmentation de 60 % du métabolisme de base dès le lendemain de l'injection, qui se maintient pendant 9 jours au-dessus de la normale ;

2° Nous avons répété cette expérience avec deux autres extraits de tumeurs du sein :

a) épithélioma de type glandulaire, avec un peu de graisse, pas de lipoïdes, pas de cellules osmiaffines.

Injection au lapin par voie sous-cutanée de 16 cc. d'ex-

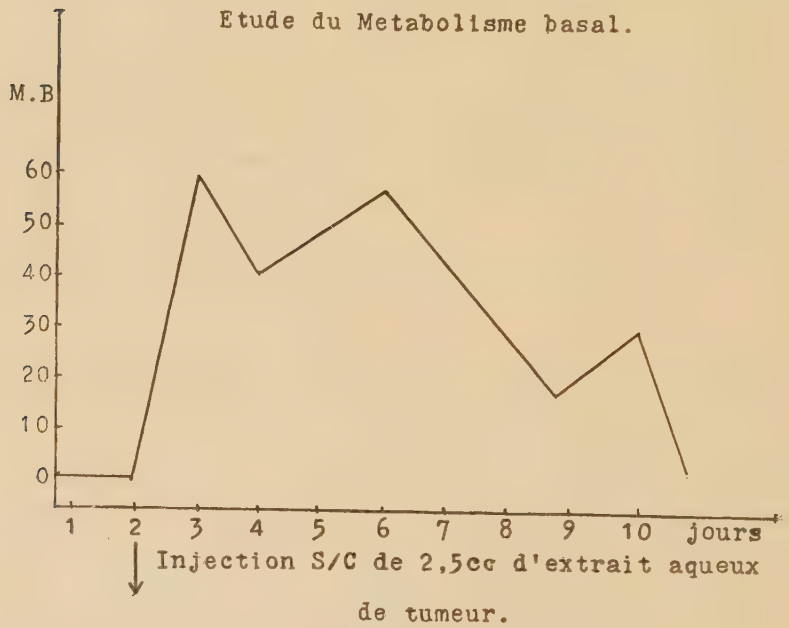


Figure 3.

trait aqueux correspondant à 10 g. de tumeur. L'augmentation du M. B., malgré la quantité importante injectée fut seulement de + 10 % pendant 48 h. ce qui constitue un résultat presque négligeable ;

b) Epithélioma à boyaux pleins avec peu de graisse neutre, quelques lipoïdes, et d'assez nombreuses cellules osmiaffines.

La malade avait présenté des signes d'hyperthyroïdie avec M. B. à + 25 %.

L'injection d'extrait aqueux au lapin par voie sous-cutanée correspondant à 10 g. de tumeur a donné une augmentation du M. B. de + 16 % pendant 48 h.

Ce chiffre quoique indiscutable nous paraît pourtant léger si on le compare à notre premier résultat, obtenu chez une malade sans signe apparent d'hyperthyroïdie, et avec une dose très minime.

Frappé de la discordance qui existait entre la clinique et l'expérimentation, nous avons répété l'expérience, en employant un extrait de pancréas de chien, un extrait musculaire et hépatique de lapin.

L'extrait musculaire n'a donné aucune augmentation.

L'extrait pancréatique a donné une augmentation de 30 %, mais passagère et les extraits de foie n'ont donné qu'une augmentation de 16 %.

Nous voyons donc, que si l'augmentation du métabolisme basal n'est pas un phénomène spécifique de la tumeur du sein, elle paraît bien cependant la conséquence de la résorption des produits constitutifs de la tumeur, et si ces produits constitutifs n'ont point un effet spécifique, ils se comportent pourtant comme se comportent ceux contenus dans les extraits pancréatiques.

On objectera qu'il s'agit dans les expériences que nous avons faites de produits hétérogènes. En effet l'extrait de foie et de muscle de lapin ont donné, sur le lapin, un accroissement moins élevé du métabolisme basal que les extraits de pancréas de chien chez le lapin.

Il est donc permis de prétendre que les extraits de néoplasmes humains injectés au lapin n'ont pas sur le métabolisme d'action spécifique mais qu'ils déterminent des phénomènes d'ordre purement hétérogène dont la parenté avec les résultats du choc anaphylactique est possible.

Nous ne croyons pas cette objection valable, car Abderhalden et Wertheimer ont bien montré qu'il y avait dans

le choc anaphylactique une diminution importante des échanges gazeux, que ce choc était passager, ne durait guère que 10 à 20 heures, alors que chez nos animaux les troubles du métabolisme persistent 7 et 9 jours.

La température elle-même, un peu plus élevée, qui s'est manifestée chez nos animaux après l'injection, pourrait être considérée aussi comme la cause de cette augmentation du métabolisme.

Nous croyons qu'il est aussi vraisemblable de penser qu'elle peut en être aussi la conséquence et traduire, comme dans l'hyperthyroïdie, l'un des éléments du syndrome d'excitation glandulaire:

Mais ici intervient une autre objection.

L'action de la substance tumorale sur le métabolisme basal ne se fait-elle pas par excitation de la glande thyroïdienne, comme l'excitation de l'hypophyse pourrait déverser dans l'urine l'hormone gonadotrope et l'excitation de la parathyroïde pourrait accroître la calcémie ?

On sait que la résorption des tissus en voie de nécrose peut provoquer une hyperthyroïdie secondaire.

Il ne serait donc pas impossible que les éléments constituants du néoplasme aient une action stimulante sur le corps thyroïde. Cette action ne serait pas très différente certes et pas plus spécifique que celle que détermine la résorption des tumeurs du foie ou du pancréas.

On pourrait donc admettre qu'il ne s'agit pas de l'existence dans la tumeur plus que dans le pancréas ou le foie d'une thyroxine, mais bien d'un produit thyréotrope, agissant par conséquent sur le métabolisme par voie indirecte.

Le résultat de cette action thyréotrope serait l'hyperthyroïdie, que nous avons retrouvé une fois dans un de nos cas que Moratti signale fréquemment.

Quant au fait qu'il peut s'agir de produits de sécrétion ou de résorption, nos résultats expérimentaux sont encore trop peu nombreux pour que nous puissions faire autre chose qu'une supposition.

A vrai dire, on n'est pas encore suffisamment fixé sur les modifications des glandes dans les cancers et spécialement dans le cancer du sein pour discuter avec quelques chances de conclusion.

Nous croyons donc qu'il existe dans certaines tumeurs du sein un produit qui excite le métabolisme, comme il existe un produit hypercalcémiant.

Nous ignorons si ce produit est un produit spécifique ou s'il est le résultat de la résorption du tissu en voie de nécrose de la tumeur. La chose importe peu ; elle a un intérêt doctrinal, mais elle n'a pas d'intérêt thérapeutique.

Le fait important est qu'il puisse se résorber dans un cancer du sein une ou plusieurs substances ayant ces propriétés.

Nous allons voir qu'il existe dans certaines tumeurs du sein, également, une substance œstrogène.

CHAPITRE IX

RECHERCHE DES CORPS ŒSTROGÈNES

Nous avons rappelé au deuxième chapitre les observations si importantes de deux malades, l'une aménorrhéique pour des raisons inconnues, l'autre arrivée à sa ménopause, chez qui les règles, disparues depuis 6 mois et 5 ans, étaient reparues brusquement, pour 3 périodes successives, en même temps que se manifestent les premiers signes locaux du néoplasme.

Ces observations nous donnèrent l'idée de rechercher les corps œstrogènes dans les extraits lipidiques des tumeurs du sein.

A vrai dire, déjà chez un certain nombre de malades, nous avions fait la recherche de la folliculine dans le sang et dans les urines, et appliqué à cette recherche les deux tests de Doisy et Courty et d'Allen et Doisy.

Dans le sang, par 5 fois cette recherche fut infructueuse et le test d'Allen et Doisy négatif.

Dans les urines, une fois sur deux, elle fut positive, et le test de Doisy et Courty tout à fait significatif.

La première de ces malades était une femme de 56 ans, sans troubles ovariens. Le résultat fut négatif, mais cette tumeur très riche en eau, assez pauvre en cellules, très pauvres en lipides, présentait des formations kystiques assez nombreuses.

La deuxième malade était une femme de 57 ans, sans troubles ovariens il est vrai aussi, mais avec une tumeur beaucoup plus dense, plus infiltrée, *dont le résultat fut positif.*

Les recherches nouvelles que nous voulons rapporter maintenant concernent l'injection d'extraits lipidiques de tumeurs à l'animal. Nous en avons donné plus haut la technique. Les lipides extraits par l'éther étaient, après évaporation au 1/4, injectés sous la peau d'une rate ovariectomisée.

Les résultats furent les suivants :

1re malade : épithélioma infiltré diffus, avec grosse réaction fibreuse, rares lipides.....	Résultat négatif moins de 0γ,5
2e malade : 52 ans, épithélioma glandulaire infiltré, rares lipides.....	Résultat négatif moins de 0γ,5
3e malade : 41 ans, épithélioma tubulé, avec présence de nombreux lipides.....	*Résultat franchement positif*
4e malade : 47 ans, épithélioma glandulaire, sans lipides microscopiquement...	*Résultat franchement positif*

Ce résultat positif ne peut être apprécié exactement, en raison du petit nombre de rats, mais il représente certainement beaucoup plus de 0γ5.

2 résultats positifs sur 4 représentent, évidemment, peu de chose ; mais, pour expliquer la précarité des résultats, il faut faire entrer en ligne de compte la nature de la tumeur.

Les tumeurs dont les résultats furent négatifs étaient des tumeurs glandulaires, acineuses, assez fibreuses, pauvres en lipides.

Une des tumeurs qui donne un résultat positif était une tumeur infiltrée et tubulée très riche en lipides. L'examen histologique, après coloration par l'acide osmique, avait même mis en évidence, à côté de granulations foncées, des granulations claires volumineuses qui ne pouvaient être que des corps voisins de la cholestérine.

L'autre tumeur, glandulaire, ne présentait pas de lipides colorables par l'acide osmique.

En conclusion, certaines tumeurs du sein contiennent de la folliculine. Le fait ne peut surprendre, si l'on veut bien se rappeler les expériences de Mme Dobrovolskaia-Zavadskaia, de Loewe, Rundenbusch et Woss, sur les tumeurs de la souris, et d'autres tumeurs humaines.

Il y a tout lieu de supposer que cette folliculine est sécrétée par la tumeur.

Le fait est important, aussi bien au point de vue sécrétoire qu'au point de vue pathogénique.

CONCLUSIONS

De ce long exposé, qui certes comporte, nous ne nous le dissimulons pas, des lacunes et des hypothèses, mais qui contient aussi des faits singulièrement expressifs, nous pouvons cependant tirer les conclusions suivantes :

1° Tout cancer provoque, à côté des signes visibles qui traduisent le développement local de la tumeur et des signes fonctionnels qui dépendent de l'importance vitale de l'organe touché, des signes généraux qui tiennent à la nature même, à la composition chimique et, partant à la structure de la tumeur.

Qu'il s'agisse de sécrétion, d'excrétion ou de résorption, le passage dans le sang des substances nées de la tumeur a son rôle dans la production de certains symptômes. Ce que nous appelons l'état général du cancéreux ne résulte pas seulement de la carence en certains produits utiles, mais de l'action de substances nocives. Ces substances n'ont pas un rôle à proprement parler toxique ; elles ont une action physiologique nouvelle ou anormale.

2° Il n'est pas très aisé, dans les manifestations générales du cancer du sein observées en clinique, de discerner les éléments symptomatiques qui accusent l'existence de tel ou tel produit.

Le cancer du sein est petit et ne peut déterminer de très grosses variations, mais il est pur, non infecté, non ulcéré et non transformé. Dans ces conditions, il ne semble pas abaisser, comme d'autres cancers, la tension artérielle ; il

ne produit, sauf exceptions, qu'une anémie assez faible ; il détermine, quand il atteint la moelle, des réactions érythroblastiques.

Il n'agit guère sur le système végétatif, mais il peut entraîner des phénomènes ovariens, des troubles du métabolisme et de la tachycardie : il aime les os ; il y détermine des lésions, presque toujours ostéolytiques.

Ces derniers phénomènes se groupent pour réaliser trois formes qui s'apparentent aux syndromes thyroïdiens, ovariens, parathyroïdiens.

3° La chimie des humeurs donne des résultats intéressants : glycémie, variable certes, — albuminose quelquefois élevée, par conséquent paradoxale — hypercholestérolémie très fréquente, sinon constante — calcémie en général élevée — phosphatases presque toujours accrues, même dans des tumeurs sans métastases.

4° L'examen histologique de la tumeur elle-même montre des types assez différents de structure anatomique et histologique.

Certaines tumeurs sont surtout acineuses, tubulées glandulaires et sécrètent du mucus. D'autres, plus pénicillées, parfois translucides, montrent de la graisse en abondance et, parmi ces éléments graisseux, des lipoïdes et de la cholestérine.

A côté des cellules *lipidiques* chargées d'une substance plus ou moins franchement colorable par l'acide osmique ou simplement réfringentes, on trouve des cellules qui réduisent l'acide osmique de façon différente, en brun chaud, qui contiennent des corps aromatiques, et auquelles nous avons donné le nom de cellules *osmiaffines*.

5° L'examen chimique des tumeurs du sein montre un phénomène dominant : la présence même quand cette tumeur est intacte et non dégénérée, de graisses, d'une quantité notable de cholestérine et de phospholipides.

6° Le passage de ces substances dans le sang peut dépendre d'une sécrétion interne véritable ou d'une simple résorption de produits plus ou moins dégénérés ; quel qu'il soit, il est déjà pressenti par la clinique, mais il est prouvé de façon indiscutable par les résultats de la radiothérapie et de l'intervention chirurgicale.

7° Par ces traitements l'augmentation de la protéinémie et de l'amino-acidémie prouvent indiscutablement la résorption des produits constituants de la tumeur. La diminution de la calcémie prouve que la tumeur exerce sur les cellules de l'organisme une action calcémiante, sans doute parce qu'ostéolytique.

La diminution de la cholestérine prouve que la tumeur exerce également une action cholestérinisante.

En effet, les mêmes variations en moins se produisent après le traitement radiothérapique et après l'ablation.

8° L'étude expérimentale plaide en faveur d'une *sécrétion interne* véritable, au moins dans certaines tumeurs du sein, et d'un fonctionnement endocrinien.

Il ne s'agit pas d'une toxicité, mais d'une action physiologique ou pharmacodynamique.

L'injection sous-cutanée d'extraits aqueux de tumeurs accroît parfois la calcémie de l'animal d'expérience.

Elle peut accroître aussi le métabolisme basal, pendant un temps même considérable.

L'injection d'extrait lipidique détermine souvent enfin chez la rate ovariectomisée l'apparition du test d'Allen et Doisy.

On peut donc conclure que la sécrétion interne des cancers du sein a surtout une action sur le tractus génital, sur la calcémie et sur le métabolisme basal.

9° Il est vraisemblable qu'une grande partie de cette action physiologique est due aux lipoïdes, cholestériniques

de la tumeur et que, daus ces lipoïdes, certains au moins sont voisins de la folliculine.

Il est possible aussi qu'elle soit attribuable à l'activité spéciale de certaines cellules, que nous avons appelées osmiaffines.

10° La sécrétion interne des cancers du sein a donc sa part dans le cortège de symptômes généraux qui peuvent accompagner son évolution ; dans ce qu'on appelle les troubles de l'état général, certains éléments prennent la valeur, *non d'une réaction toxique, mais d'une réaction physiologique*.

Ils doivent être étudiés soigneusement, comme on étudie toute la symptomatologie de glandes à sécrétion interne, car ils représentent, dans un ensemble confus et en apparence banal, une véritable spécificité.

Vu : le Président de la thèse,
M. FIESSINGER.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Gilbert GIDEL.

OBSERVATIONS

I. — Cancers du sein opérés.

1° *Mme D...*, 60 *ans.*

Néoplasme du sein droit du volume d'une noix avec adénopathie axillaire sans métastases osseuses ou viscérales ; sans troubles ovariens ; déjà opérée il y a 12 ans d'un néoplasme du sein gauche.

Les pupilles sont normales. Pouls = 70. T. A. = 13-8.

Histologie : épithélioma atypique infiltré ; ganglions néoplasiques

	Avant intervention	Après intervention
Glycémie	0 gr. 75	0 gr. 99
Cholestérol	3 g.	2 gr. 30
Protides	76 S = 53 G = 23	
Urée	0 g. 33	
Calcémie	111 mgr.	88 mgr.

Recherche d'œstrogènes dans le sang = négative (Test d'Allen et Doisy).

2° *Mme H...*, 52 *ans.*

Néoplasme nodulaire du sein droit, du volume d'un œuf, avec rétraction du mamelon, et adénopathie axillaire satellite ; sans métastases osseuses ou viscérales, sans troubles des règles ; amaigrissement léger : 3 kgr.

Pupilles normales. Pouls = 60. T. A. = 12-8. R. O. C. (—4).

Histologie : épithélioma infiltré à cellules déformées, assez homogènes, peu colorées et souvent claires.

Résultats :

	Avant opération	Après opération
Glycémie	1 gr. 08	1 gr. 12
Cholestérol	2 gr. 35	2 gr. 75
Urée	0 gr. 23	
Calcémie	105 mgr.	
Phosphatases	6,5 UB	

Expérimentation :

a) extrait lipidique de tumeur : pas de corps œstrogènes (Test d'Allen et Doisy) ;

b) *extrait aqueux de tumeur* (2 cc. S/C) sans action sur la calcémie du chien :

	Calcémie
Avant	128 mgr.
16 h. après	126 mgr.
24 h. après	128 mgr.

c) extrait aqueux de tumeur (2 cc. 5 S/C au lapin) : augmentation du métabolisme basal + 60 % décroissant progressivement en 10 jours.

3° *Mme L...*, 46 *ans.*

Néoplasme nodulaire du sein droit, du volume d'un œuf, sans infiltration cutanée, avec adénopathie axillaire, sans métastases osseuses ou viscérales, sans troubles des règles.

Pupilles normales. Pouls = 70. T. A. = 12-8. R. O. C. = (— 15).

Examens :

	Glycémie	Cholestérol
Avant opération	1 gr. 18	1 gr. 66
Après opération	1 gr. 15	1 gr. 36

Histologie : épithélioma lobulé cylindrique, largement infiltrant avec quelques boyaux et réaction franche du stroma. Peu de lipides colorables à l'acide osmique ainsi que par le Scharlack : graisse neutre extra-cellulaire ; quelques cellules osmiaffines.

Dosage de la tumeur	‰ de tissu frais
Lipides totaux	26 gr.
Cholestérol	8 gr. 6
Lécithine	2 gr.

4° *Mme N...*, 32 *ans.*

Néoplasme très volumineux du sein gauche, infiltrant la peau, sans ulcération, à évolution rapide, sans adénopathie axillaire, sans métastases osseuses ou viscérales.

Pupilles normales. Pouls = 60. R. O. C. normal.

Mais les règles qui avaient disparu depuis plusieurs mois sont réapparues depuis que la malade s'est aperçue du développement de sa tumeur.

Les examens de sang pour une raison technique n'ont pu être pratiqués.

Histologie : épithélioma cylindrique très indifférencié avec cellules

irrégulières et *assez claires* ; présence de peu de lipides : l'acide osmique révèle quelques grosses boules de graisses neutres extra-cellulaires et de fines granulations noires intra-cytoplasmiques surtout dans les cellules en voie de dégénérescence. Pas de cellules osmiaffines.

Dosage de la tumeur	‰ de tissu frais
Lipides totaux	24 gr.
Cholestérol.....	5 gr. 20
Lécithine	5 gr.

5° *Mme F...*, 41 *ans.*

Néoplasme du sein gauche du volume d'une prune, sans atteinte cutanée, sans métastases osseuses ou viscérales ; sans troubles ovariens.

Les pupilles sont normales. Pouls = 70. R. O. C. = normal.

Examens :

	Avant opération	Après opération
Glycémie.....	1 gr. 08	1 gr. 33
Cholestérol.....	1 gr. 76	1 gr. 57
Protides	80 gr. S=45 G=35	
Calcémie	85 mgr.	89 mgr.

Histologie : épithélioma à boyaux très serrés ; très peu de lipides colorables à l'acide osmique qui met en évidence quelques cellules avec vacuoles réfringentes incolores d'aspect muriforme ; pas de cellules osmiaffines.

Dosage de la tumeur	‰ de tissus frais
Lipides totaux	385 gr.
Cholestérol.....	0 gr. 60
Phospholipide	1 gr. 80

Cette tumeur contient donc une quantité très élevée de graisse neutre, sans liaison éthylénique puisque non colorable par l'acide osmique.

6° *Mme F...*, 67 *ans.*

Petit néoplasme nodulaire du sein gauche, sans métastases osseuses ou viscérales ; sans troubles utéro-ovariens.

Pupilles normales, Pouls + 85, R. O. C. = normal, T. A. = 20-10.

Examens :

	Avant opération	Après opération
Cholestérol.....	1 gr. 82	1 gr. 60
Protides	80 S=35 G=45	
Acide urique.....	42 mgr.	
Calcium.....	99 mgr.	98 mgr.

Histologie : épithélioma atypique, pseudo-glandulaire par place et tubulaire, avec infiltration du tissu adipeux.

7° *Mme B...*, 68 *ans.*

Petit néoplasme nodulaire du sein droit, sans métastases osseuses ou viscérales, sans troubles utéro-ovariens.

Pupilles normales, Pouls = 70, R. O. C. = normal, T. A. = 21-10.

Examens :

	Cholestérol	Acide urique
Avant opération.....	3 gr. 10	62 mgr.
Après opération.....	1 gr. 17	

Histologie : épithélioma cylindrique glandulaire largement infiltrant.

8° *Mme O...*, 68 *ans.*

Gros néoplasme du sein droit, sans infiltration cutanée, pas d'adénopathies axillaires, sans métastases viscérales ou osseuses, sans troubles utéro-ovariens.

Pupilles normales, Pouls = 60, R. O. C. = normal, T. A. = 9-5.

Examens :

	Avant opération
Glycémie.....	0 gr. 96
Cholestérol.....	1 gr. 66
Urée.....	0 gr. 25

Histologie : épithélioma colloïde, sans lipides par l'acide osmique, pas de cellules osmiaffines.

Dosage de la tumeur.....	‰ de tissu frais
Lipides totaux.....	16 gr.

9° *Mme Ch...*, 52 *ans.*

Néoplasme nodulaire du sein droit, avec adénopathie axillaire sans métastases osseuses ou viscérales ; sans troubles ovariens.

Pupilles normales, Pouls = 70, R. O. C. = — 10.

Examens :

	Avant opération	Après opération
Glycémie.....	1 gr. 30	1 gr. 17
Cholestérol.....	2 gr. 40	2 gr. 14
Protides	85 gr. S=49 G=36	79 gr. 6 S=43,8 G=35,8
Urée	0 gr. 60	
Calcémie	98 mgr.	
Acide urique.....	43 mgr.	

10° *Mme V..., 47 ans.*

Néoplasme du sein du volume d'une prune, sans infiltration cutanée sans métastases viscérales ou osseuses sans troubles ovariens.

Examens :

	Avant opération	Après opération
Glycémie	0 gr. 87	
Cholestérol	2 gr. 50	1 gr. 86
Protides	78 gr.	83 gr.
Calcémie	101 mgr.	99 mgr.

Histologie : épithélioma à petites cellules foncées glandulaires, l'acide osmique ne met pas en évidence de graisse, pas de corps muriformes, et pas de cellules osmiaffines.

Expérimentation :

a) *extrait aqueux* correspondant à 10 gr. de tumeur (16 cc. S/C) au lapin, augmentation du M. B. + 10 % pendant 2 jours ; *résultat négligeable.*

b) *extrait aqueux* correspondant à 10 gr. de tumeur (16 cc. S/C) au chien pas l'action sur la calcémie.

Avant	117 mgr.
16 h. après	118 mgr.
24 h. après	108 mgr.

c) extrait lipidique correspondant *à* 20 *gr. de tumeur* (débarrassée de toute particule de sein normal).

Recherche d'œstrogènes (Test d'Allen et Doisy) *fortement positive* plus de 0γ5 exprimé en œstradiol.

11° *Mme S..., 47 ans.*

Néoplasme du sein du volume d'une prune sans métastases osseuses ou viscérales. Les règles disparues depuis deux ans sont réapparues abondantes à trois reprises ; au moment du développement de la tumeur. L'examen utéro-vaginal n'a montré aucune lésion locale.

Recherche d'œstrogènes dans le sang négative (Rat. peu sensible).

Examens :

	Avant opération	Après opération
Glycémie	1 gr. 32	0 gr. 70
Cholestérol	2 gr. 50	2 gr. 14
Urée	0 gr. 33	
Calcémie	109 mgr.	90 mgr.

Histologie : épithélioma infiltrant formé de cellules les unes foncées basophiles, les autres claires légèrement éosinophiles par l'acide os-

mique : pas d'inclusion graisseuse, mais présence de cellules osmiaffines.

II. — Cancers du sein avec traitement radiothérapique.

1° *Mme S...*, 60 *ans.*

Néoplasme nodulaire du sein droit avec adénopathie axillaire sans métastases viscérales ou osseuses, sans troubles utéro-ovariens.

Les pupilles sont normales. R. O. C. normal, T. A. = 22-12.

	Avant radiothérapie	Après 6 séances locales
Glycémie	0 gr. 70	1 gr. 04
Cholestérol	1 gr. 50	2 gr. 40
Urée	0 gr. 54	
Calcémie	120 mgr.	93 mgr.

Recherche d'œstrogènes dans le sang (Test d'Allen et Doisy) = *négative.*

2° *Mme H...*, 60 *ans.*

Volumineux néoplasme du sein droit du volume d'une orange, avec adénopathie axillaire, sans métastases viscérales ou osseuses, sans troubles utéro-ovariens.

	Avant radiothérapie	Après 18 séances locales
Glycémie	0 gr. 88	1 gr. 10
Cholestérol	3 gr. 10	2 gr. 16
Calcémie	94 mgr.	81 mgr.
M. B.	+ 4	

3° *Mlle H...*, 38 *ans.*

Néoplasme du sein gauche opéré 2 ans avant : actuellement métastases ganglionnaires sus-claviculaires gauches, et métastase vertébrale au niveau de D. 6 avec légère paraplégie spasmodique, sans troubles ovariens.

Pupilles normales, R. O. C. = normal, Pouls = 70.

La malade ayant commencé un traitement radiothérapique avant d'entrer à l'hôpital nous n'avons pas pu faire d'examens comparatifs.

Examens après 20 séances de radiothérapie locale (colonne vertébrale).

Glycémie	0 gr. 84
Cholestérol	0 gr. 90
Lipides totaux	7 gr. 70
Protides	88 gr. S=49 G=39
Calcémie	88 mgr.
Phosphatases	5,3 U. B.

4° *Mme B...*, 57 *ans.*

Squirrhe du sein droit, avec néoplasme nodulaire du sein gauche, et adénopathies axillaires bilatérales ; pas de métastases osseuses ou viscérales, pas de troubles ovariens, gros amaigrissement : 15 kgr.

Les pupilles sont normales, Pouls = 78, R. O. C. = normal, Calcémie = 99 mgr., Phosphatases = 5,5 U. B., M. B. = + 1.

	Avant radiothérapie	Après 18 séances de télérad.
Glycémie	0 gr. 88	1 gr. 10
Cholestérol	1 gr. 87	2 gr. 30
Lipides totaux		9 gr. 60
Protides		82 S=54 G=28

Autopsie : pleurésie droite cancéreuse, métastases hépatiques peu volumineuses.

Histologie : épithélioma infiltré, très rares cellules néoplasiques abondant tissu fibreux ; pas de graisses colorables par l'acide osmique.

Dosage de la tumeur	‰ de tissu frais
Lipides totaux	10 gr.
Lécithine	1 gr. 7

5° *Mme A...*, 65 *ans.*

Néoplasme du sein gauche opéré ; néoplasme nodulaire du sein droit avec adénopathie axillaire, métastases pleuro-pulmonaires, sans métastases osseuses. Aucun trouble utéro-ovarien. Amaigrissement : 30 kgr.

Pupilles normales. Pouls = 70. R. O. C. normal. T. A. = 10-7.

Examens :

	Avant radiothérapie	Après 12 séances locales (sein)
Cholestérol	1 gr. 87	2 gr. 20
Lipides totaux	5 gr. 40	5 gr. 72
Protides	81 S=44 G=37	84 S=52 G=32
Calcémie	112 mgr.	91 mgr.

6° *Mme L...*, 44 *ans.*

Néoplasme du sein gauche opéré il y a un an ; métastase cervicale avec quadriplégie. Pas de métastases viscérales, pas de troubles des règles.

Pupilles normales : Pouls = 85, R. O. C. = normal, T. A. = 14-9.

Calcémie	100 mgr.
Phosphatases	4,8 U. B.
Uricémie	47 mgr.

Examens :

	Avant radiothérapie	Après 8 séances locales
Cholestérol.....	1 gr. 87	1 gr. 50
Protides.....	73 gr. S=43 G=30	83 gr. S=44 G=39

III. — Cancers du sein sans traitement.

1° *Mme G...*, 36 *ans.*

Opérée il y a 3 ans pour néoplasme du sein (épithélioma atypique infiltré), actuellement métastases ganglionnaires, cutanées au niveau de la cicatrice, para-bronchique avec dysphonie et dysphagie intense, amaigrissement important = 20 kgr., pas de troubles ovariens, pas de métastases osseuses radiologiquement visibles, pas de cellules cancéreuses dans la moelle osseuse, pas d'anémie marquée.

G. R.	4.000.000
G. B.	5.600

Pupilles normales. T. A. 13-8.

Examens :

Cholestérol.....	2 gr. 13
Urée	0 gr. 40
Calcémie	135 mgr.

2° *Mme D...*, 56 *ans.*

Néoplasme volumineux du sein droit ; infiltrant la peau, avec adénopathie axillaire, et métastases osseuses au niveau des côtes du crâne, du bassin. Pas de troubles utéro-ovariens.

Mais l'on note l'existence d'un syndrome d'hyperthyroïdie.

Pouls = 100, amaigrissement 30 kgr. Bouffées congestives de la face, mais pas d'exophtalmie, pas de tremblement, pas de goitre. M. B. = + 25.

Examens :

Glycémie.....	0 gr. 90
Cholestérol.....	2 gr. 15
Lipides totaux	8 gr. 10
Calcémie	110 mgr.
Phosphatases	2,2 U. B.
Protides	79 g. S=45 G=34

Au bout d'un mois la poussée d'hyperthyroïdie a diminué, le pouls est stabilisé à 85. Le poids stationnaire ; M. B. = + 8. Apparition d'une pleurésie gauche.

Autopsie : pleurésie cancéreuse droite, pas de métastases pulmonaires, métastases osseuses multiples ; *corps thyroïde d'aspect normal.*

Histologie : épithélioma en boyaux, contenant très peu de graisse : graisse neutre extra-cellulaire ; quelques lipoïdes extra et intra-cellulaire (Bleu de Nil, Soudan III).

Résultats identiques avec l'acide osmique.

Présence de cellules osmiaffines.

Expérimentation :

a) Injection d'extrait de tumeur : 10 gr. voie S/C au chien, pas de modification de la calcémie.

Avant	112 mgr.
Après 16 h.	108 mgr.
Après 24 h.	106 mgr.

b) Injection d'extrait de tumeur : 10 gr. voie S/C au lapin, le M. B. augmente de 16 % pendant 48 h.

3° *Mme D...*, 44 *ans.*

Néoplasme du sein opéré un an avant. Actuellement métastases osseuses multiples diffuses cotes fémur humérus, mais surtout vertébrales de type ostéolytique ; pas de troubles ovariens ; pupilles normales, pouls = 120.

Calcémie	126 mgr.
Urée	0 gr. 60

L'injection d'extrait de tumeur (ganglion néoplasique prélevé) donne chez le chien par voie sous-cutanée une augmentation passagère de la calcémie.

Avant	Ca=102 mgr.
Après 14 heures	110 mgr.
Après 21 heures	104 mgr.

Remarque : la quantité de tumeur injectée est minime : 10 cgr.

4° *Mme G...*, 63 *ans.*

Cancer du sein droit opéré il y a 7 ans ; nodule métastatique au niveau du sein gauche ; métastases cutanées, pulmonaires et osseuses : aspect ouaté du bassin et du crâne avec mélange d'ostéolyse et d'hyperostose. Pas de troubles utéro-ovariens.

Examens :

Glycémie	0 gr. 80
Phosphatases	9,50 U. B.
Urée	0 gr. 22
Calcémie	98 mgr.

Autopsie : granulie pulmonaire cancéreuse ; nombreuses métastases osseuses. Dosage du calcium au niveau d'une métastase osseuse : 17 gr. 30 °/oo d'os sec.

Histologie : épithélioma de type infiltré, à travers un tissu conjonctif lâche ; au niveau de l'os : travées osseuses presque entièrement disparues remplacées par une infiltration de cellules cancéreuses entourées d'un tissu conjonctif fibreux abondant.

5° *Mme S...*, 55 *ans.*

Néoplasme volumineux du sein droit avec adénopathie axillaire. Métastase vertébrale (L. 4) de type ostéolytique avec effondrement vertébral ; sans signes neurologiques ; gros amaigrissement : 20 kgr. Pas de troubles utéro-ovariens.

Pouls 100, R. O. C. = — 12, T. A. = 15-9. Pupilles normales.

Examens :

Cholestérol	1 gr.
Calcémie	103 mgr.
Phosphatases	12,5 U. B.
Protides	78 gr. S=48 G=30
N. résiduel	0 gr. 32

L'on n'a pas eu le temps de mesurer le M. B.

Autopsie : Petite métastase hépatique nodulaire. Métastase vertébrale au niveau de L. 4.

Histologie : épithélioma de type alvéolaire, et infiltré ; avec l'acide osmique enclaves de graisse neutre, granulations noires, intra-cellulaires assez rares, enclaves lipoïdiques sous formes de corps muriformes assez abondants, quelques cellules osmiaffines.

Expérimentation :

a) action sur la calcémie, extrait aqueux (7 gr. de tumeur) voie S/C injecté au chien :

Avant	138 mgr.
17 h. après	152 mgr.
24 h. après	145 mgr.
72 h. après	135 mgr.

Dosage de la tumeur : °/oo de tissu frais, lipides totaux = 33 gr.

6° *Mme L...*, 63 *ans.*

Squirrhe du sein droit, avec infiltration cutanée étendue, et début d'ulcération ; adénopathie axillaire, pleurésie droite, ptosis gauche avec œdème orbitaire, pas de métastases osseuses ; gros amaigrissement = 20 kgr. Pas de troubles utéro-ovariens.

Pupilles normales : Pouls = 78, R. O. C. = — 10, T. A. = 9-5.

Examens :

Glycémie	0 gr. 80
Cholestérol	1 gr. 92
Calcémie	91 mgr.
Phosphatases	8,5 U. B.
G. R.	3.800.000
G. B.	10.800

Autopsie : métastase pleuro-pulmonaire, petites métastases hépatiques. Métastase cérébrale gauche, rien au niveau de la cavité orbitaire.

Histologie : épithélioma de type infiltré, à petites cellules. L'acide osmique montre que toutes les cellules sont remplies soit de granulations noires (graisse neutre), soit de vacuoles claires, entourées d'une aréole noire, donnant un aspect muriforme ou en grappe ; la coloration est assez fragile, diminue rapidement, ce qui tend à confirmer la nature lipoïdique de ces vacuoles.

Dosage de la tumeur : ‰ de tissu frais. Lipides totaux : 23 gr.

7° *Mme B...*, 50 *ans.*

Néoplasme du sein droit, du volume d'une prune, adhérant à la peau, sans métastases osseuses ou viscérales, sans troubles ovariens ; amaigrissement léger : 3 kgr.

Examens :

Glycémie	0 gr. 70
Cholestérol	2 gr. 13
Protides	86,60 S=84,70 G=1,90
Calcémie	101 mgr.

Le chiffre de la globuline nous a paru anormal ; mais en répétant le dosage l'on a trouvé le même résultat.

8° *Mme C...*, 30 *ans.*

Malade opérée deux ans avant d'un néo du sein présentant des métastases osseuses multiples très *ostéolytiques* crâne, rachis, bassin, côtes, os longs.

Pas de troubles ovariens, pas de tachycardie.

Urée	0,56
Cholestérol	2,88
G. R.	3.800.000
G. B.	6.000
M. B.	+8
Calcémie	100 mgr.

alors que nous pouvions supposer la calcémie élevée, elle est au contraire *normale.*

9° *Mme P...*, 58 *ans.*

Malade opérée il y a 2 ans d'un cancer du sein bilatéral. Actuellement cachexie extrême, métastases sous-cutanées, péri-ombilicale. Foie normal. Amaigrissement massif. Pas de troubles ovariens. Pas de *métastases osseuses.*

Calcémie	112 mgr.
Phosphatases	5,25 U. B.
M. B.	+1
Protides	73,50 S=44 gr. G=29,50

Histologie : sein droit : épi canaliculaire végétant avec atteinte ganglionnaire; sein gauche : épithélioma ganglionnaire à cellules indépendantes mucipares, envahissement ganglionnaire.

10° *Homme*, 59 *ans.*

Opéré 5 ans avant d'un petit néoplasme du sein, épi-cylindrique tubulé avec assez forte réaction conjonctive. Actuellement : granulie pulmonaire cancéreuse, métastases osseuses ostéolytiques du bassin et du fémur.

Calcémie	104 mgr.
Cholestérol	1 gr. 30

11° *Homme*, 50 *ans.*

Opéré 2 ans avant d'un néoplasme nodulaire du sein. Récidive cutanée au niveau de la cicatrice, pas de lésions osseuses métastatiques visibles.

Calcémie = 125 mgr.

BIBLIOGRAPHIE

ABDERHALDEN (E.). — Studien über den Stoffwechsel bei Geschwülsten. *Zeit. f. Krebsf.*, t. IX, fasc. 2, 1910.

ABDERHALDEN (E.) et WERTHEIMER (E.). — Studien über den Verlauf des Gesamt und des Zellgaswechsels im anaphylectischen Schock. *Arch. f. d. Ges. Physiol.*, 1922, t. CXCV, p. 487-498.

BÉNARD (H.). — La régulation hormonale du métabolisme du calcium. Les régulations hormonales. *Journées médicales de Paris internationales*, 1937, p. 269.

BÉRARD (L.) et DUNET (Ch.). — Le cancer thyroïdien, 1924. Doin, édit.

BÉRARD (L.), MARTIN (J. F.), PONTHUS (P.). — Sur la nature de l'ostéose cancéreuse diffuse et le rôle des Parathyroïdes dans sa constitution. *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du cancer*, févr. 1936.

BERNARD (E.), BOYER (J.), PORGE (J.) et GAUTHIER-VILLARS (Mlle). — L'action ou la réaction des parathyroïdes dans l'ostéose cancéreuse diffuse. *Presse médicale*, n° 59, 24 juillet 1935, p. 1186.

BLANCHETIÈRE (A.). — Le métabolisme hydro-carboné du tissu cancéreux. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, janvier 1927, p. 3.

BRAULT (A.). — Le glycogène dans le développement des tumeurs, 1930.

BRULL (L.), POVERMAN (R.) et GARIN (M.). — Contribution à l'étude du métabolisme calcique. Ostéoporose généralisée dans un cas de carcinomatose métastatique avec fractures spontanées multiples. *Revue belge des Sciences médicales*, nov. 1931.

BUGNARD (L.), COLOMBIEZ (F. H.) et ROGEON (J.). — Recherche sur la teneur du sang en acide lactique. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, mai 1938.

BUGNARD (L.) et COLOMBIEZ (F. H.). — Modifications du sang chez les cancéreux. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, nov. 1931.

CARTAULT (J.). — Glycémie et courbe de glycémie post-prandiale chez les cancéreux. Thèse Toulouse, 1938.

COSTE (F.). — Le cancer vertébral. Thèse Paris, 1925.

CREYSSEL (J.) et MOREL (A.). — Réflexions sur 218 observations de cancer du sein. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, janvier 1936.

DELBET (P.). — Epithélioma secondaire des os. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, janv. 1925.

DELBET (P.) et MENDARO. — Les cancers du sein. Paris, 1927.

— Epithéliomas mammaires secrétants. *Presse médicale*, avr. 1925.

— Epithélioma mammaire à cellules claires. *Bull. de l'Assoc. pour l'étude du Cancer*, juin 1925.

DESSAINT et PLANTEVIN. — Deux cas de cancer du sein chez l'homme. *Bull. de l'Assoc. pour l'étude du Cancer*, janv. 1931.

DINGEMANSE (E.), HART (P. C.), DE JONGH (S. E.) et LAQUEUR (E.). — Sur la présence d'hormone sexuelle femelle dans les urines des hommes. *Klin. Woch.*, 1927 (6), p. 1859.

DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA (N.) et ZEPHIROFF (P.). — Sur une fraction ayant des propriétés toxiques isolées des tumeurs spontanées de la mamelle de souris. *Bull. de la Soc. de Biologie*, mai 1941.

— Sur une substance liposoluble œstrogène, isolée des tumeurs mammaires spontanées de la souris. *C. R. de l'Ac. des Sciences*, 13 sept. 1934.

— Sur une substance hydrosoluble de l'adéno-carcinome de la mamelle de la souris capable d'activer la croissance et le développement génital chez les rats jeunes. *C. R. de l'Ac. des Sciences*, 28 mai 1934.

DOMINICI. — Die lipoiden Substanzen in den Geschwülsten. *Deut. Zeit. f. Chir.*, t. CXII, 1911.

DOUBROW (S.). — Contribution à l'étude des stades initiaux des tumeurs du sein. Thèse Lyon, 1924.

— Contribution à l'étude pathogénique des cancers épithéliaux des parenchymes glandulaires. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, mars 1941.

DUCUING (J.). — Envahissement osseux dans le cancer du sein. *Bull' de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, janv. 1940.

DUVOIR (M.), LAYANI (F.) et PAUTRAT (J.). — Phosphatases sanguines et maladies osseuses. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, nov. 1935.

FAVRE (M.) et REGAUD (C.). — Les mitochondries des cellules néoplasiques du cancer de la mamelle. *C. R. de la Soc. de Biologie*, déc. 1911.

— Les mitochondries dans les cellules du sarcome. *C. R. de la Soc. de Biologie*, mars 1913.

FÉE (A.), MARRIAN (C.) et PARKES (A.). — The significance of the occurence of oestrin in male urine. *Journal of Physiologie*, 1929 (67).

FIESSINGER (N.) et MORICARD (R.). — Effet pur et massif de maturation folliculaire chez la souris impubère après injection d'extrait d'urine de femmes atteintes de cancer de l'utérus. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1934, t. I, p. 1604.

GARNIER (M.) et CATHALA (J.). — Cancer généralisé du squelette après cancer du sein. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, avr. 1926.

GÉRARD (L.). — La calcémie dans les états endocriniens et en clinique. *Ann. de Thérapie biologique*, 15 janv. 1935, n° 4, p. 412.

GIRARD-MANGIN (N.). — Les poisons cancéreux. Thèse Paris, 1909.

GLEYSE-RAMBAL (L.) et ROBERT (P.). — Sur la présence dans un épithélioma glandulaire du sein de dispositifs rappelant ceux de la mamelle en lactation. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 25 nov. 1924.

GRANDCLAUDE (C.), POLONOVSKI (M.), WAREMBOURG (H.) et DRIESSIENS (J.). — Les produits intermédiaires du métabolisme glucidique au cours de l'évolution du cancer. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, janv. 1936.

— Les variations de l'indosé plasmatique sanguin chez les cancéreux durant le traitement radiothérapique. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 11 févr. 1935.

GRYNFELTT (J.). — Etude histologique des phénomènes sécréteurs de la glande mammaire. Thèse Montpellier, 1936.

HARTMANN (H.), BERTRAND-FONTAINE (Th.) et GUÉRIN (P.). — Les mastites carcinomateuses. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, mars 1935.

HOUGET (J.). — Contribution à l'étude de la composition chimique du muscle, sang et foie du chien. Thèse Faculté des Sciences, Paris, 1933.

JOLTRAIN (E.), REVESZ (T.) et WOLFF (R.). — Cancer et troubles du métabolisme des sucres. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, mars 1928.

KLEMPERER (P.). — Hypertrophie parathyroïdienne et destruction osseuse dans un cas de carcinomatose généralisée. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. Chicago, janv. 1923.

LABBÉ (M.), BOULIN (R.), JUSTIN-BESANÇON (L.), UHRY et PETRESCO (M.). — Métastases osseuses multiples au cours du cancer du sein. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1931, p. 1089.

LABORDE (S.), JOUVEAU-DUBREUIL (H.) et ROQUES (A.). — Lésions osseuses multiples chez une femme opérée d'un épithélioma du sein. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, déc. 1925.

LACASSAGNE (A.) et LOISELEUR (J.). — Variation du pH plasmatique du lapin après R. X. *C. R. de la Soc. de Biologie*, juill. 1933.

— Variation du pH après transplantation de testicule normal ou cancéreux. *C. R. de la Soc. de Biologie*, juill. 1933.

LACASSAGNE (A.) et NIKA (W.). — A propos d'une pathogénie de l'adéno-carcinome mammaire, recherche de folliculine dans le colostrum. *C. R. de la Soc. de Biologie*, juin 1934.

LAQUEUR (E.) et DE JONGH (S. E.). — A female sexual hormone (menformon and standardized ovarian preparations). *Journal Am. Medecine Association*, 1928, n° 91, p. 1169.

LERICHE (R.) et JUNG (A.). — Action de l'extrait parathyorïdien sur le squelette. *Presse médicale*, déc. 1933.

LEROUX (R.) et VERMES. — Cancer du sein à cellules indépendantes. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, nov. 1930.

LIÈVRE (A.). — Ostéose parathyroïdienne et ostéopathies chroniques. Thèse Paris, 1932.

LISON (L.). — Histo-chimie animale (Méthodes et problèmes). Paris, 1936.

LOEPER (M.) et TONNET (J.). — Accroissement paradoxal des albumines dans le sang des cancéreux. *C. R. de la Soc. de Biologie*, janv. 1920.

— Sur quelques variations chimiques du sang après radiothérapie. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, févr. 1923.

LOEPER (M.), DEBRAY (M.), TONNET (J.). — Action de la radiothérapie sur le passage dans le sang des albumines des tumeurs. *C. R. de la Société de Biologie*, juill. 1921.

LOEPER (M.) et LEDOUX-LEBARD (M.). — Secondary cancer of the bones. Osteolytic and osteoplastic cancers. *The New International Clinics*, sept. 1939 (III).

LOEPER (M.), MALLARMÉ (J.) et BRAULT (A.). — Erythroblastose cancéreuse. *Presse médicale*, août 1939.

LOEWE (S.), RAUDENBUSCH (W.) et VOSS (H. E.). — Sexualhormogehalt von Krebsgewebe. *Biochem. Zeit.*, 1932 (249), p. 443-445.

LOISELEUR (J.). — Modifications chimiques du plasma dans le cancer. *Paris médical*, avr. 1931.

— Modifications du sang corrélative à la présence d'un cancer. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 14 déc. 1938.

— Azotémie et chlorémie au cours de l'histolyse. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 16 nov. 1935.

LOISELEUR (J.) et CROVISIER (Mlle C.). — Sur la mise en évidence de produits d'histolyse au cours de la résorption d'un tissu radio-nécrosé chez le lapin. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 10 juill. 1937.

LOEVENHART (A.). — On the relation of lipase to fat metabolisme, lipogenesis. *American Journal of Physiologie*, 1902, t. 6.

LUDEN (G.). — La cholestérine du sang, son importance et l'intérêt de son dosage dans la recherche du cancer. *The Canadian Medical Association Journal*, 1922, vol. 12.

MALLET (L.). — Teleroentgenthérapie dans le cancer du sein avec métastases osseuses. *Bull. M. de la Soc. de Radiologie méd. franç.*, avr. 1935.

MALZYNSKI (S.), BORYSIEWICZ (A.) et TOCZYNSKI (T.). — Influence de l'énergie rayonnante sur le comportement des éléments minéraux du sang. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 8 juin 1931.

MARCHAL (G.) et MALLET (G.). — Métastases néoplasiques simulant un myélome des os. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, févr. 1935.

MARTINEZ (F.). — Les tumeurs primitives multiples de types distincts et les modifications humorales chez les cancéreux. Thèse Paris, 1932.

MARTIN (J. F.) et DECHAUME (J.). — Dishématopoïèse et cancer. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, juill. 1927.

MASSON (P.). — Les variations de la polarité fonctionnelle, leur mécanisme et rapport avec la structure des tumeurs. *C. R. de la Soc. de Biologie*, mars 1921.

— Diagnostic de laboratoire (Tumeurs), 1923.

MÉNÉTRIER (P.). — Le cancer, 1908 (*Traité de Médecine et de Thérapeutique*).

MOCQUOT (P.), HERRENSCHMIDT (A.) et WORMS (R.). — Métastases diffuses du squelette chez des malades atteintes de cancer du sein. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, nov. 1933.

MONNIER (P.) et LAZERGES (P.). — Etude qualitative et quantitative des lipides dans les tumeurs humaines, 1938.

MORATTI (A.). — Cancro mammarie e tiroide. *Revista di Patologia sperimentale*, 1931, t. 8, n° 1.

— Cancro della bocca, cancro del laringe e tiroide. *Tumori*, 1932 (6) (359-391).

NOYES (H. M.), SIGIURA (K.) et FALK (G. K.). — Comparative lipase actions of human tumors. *Journal of Cancer research.*, 1925, t. 9, p. 105.

PERROT (M.). — Etude anatomo-clinique du cancer du sein ; recherches sur le pronostic post-opératoire. Thèse Paris, 1932.

PERROT (R.). — Les formes diffuses des métastases cancéreuses ostéomédullaires et leurs manifestations hématologiques. Thèse Paris, 1938.

PEYRON (A.), CORSY (H.) et SURMONT (J.). — Pathologie comparée des tumeurs de la mamelle. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, avr. 1925.

POLICARD (A.) et DOUBROW (S.). — Recherches histo-chimiques sur la teneur en cendres des cancers. *Ann. d'Anat. Path. médico-chirurgicales*, 1924.

RANVIER (L.). — Traité d'histologie.

REDING (R.). — Thyroïde, hypophyse et cancer. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, nov. 1939.

— Etat cancéreux et précancer. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, févr. 1929.

— Etude des mécanismes de cancérisation. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, juin 1935.

REKLINGHAUSEN (V.). — Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. Iéna, 1910.

— Die fibröse oder deformirende Ostitis. *Festschrift Virchows*, Berlin, 1891.

RENAUD (M.). — Les cancers, 1927.

ROBIN (A.). — Les ferments du tissu cancéreux. *Les Néoplasmes*, 1926, p. 193.

— Constitution chimique des matières albuminoïdes dans le cancer. *Les Néoplasmes*, mars 1926.

ROFFO (A. H.). — La cholestérine dans les tumeurs malignes. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, juin 1924.

— Le rapport lipoïdique et la teneur en eau dans les tissus normaux et néoplasiques. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, mai 1925.

— Carcinome hypercholestérinique à cellules claires. *Les Néoplasmes*, 1929.

— La nutrition et le développement des tumeurs ; l'importance des lipoïdes. *Les Néoplasmes*, 1929 (n° 4).

ROFFO (A. H.) et CORREA (L. M.). — L'action des rayons roentgen sur le contenu en cholestérine des tumeurs. *Les Néoplasmes*, mars 1925.

ROFFO (A. H.) et THOMAS (J.). — La chimie du cancer, 1933.

ROMAN (P.). — Quelques observations d'altérations thyroïdiennes concomitantes avec le cancer du sein. Thèse Montpellier, 1921.

ROUSSY (G.). — Le cancer. *Traité de Médecine*, Roger, Widal, Tessier.

ROUSSY (G.), LEROUX (R.) et OBERLING (Ch.). — *Précis d'Anatomie pathologique*. Masson et Cie, édit., 1933.

SAINTON (P.). — Dysrégulation parathyroïdienne et syndrome osseux. Les régulations hormonales. *Journées médicales de Paris internationales*, 1937, p. 269.

SANNIÉ (G.) et ALPHANDERY (M. F.). — Action des glandes endocrines, des extraits d'organes et des hormones sur le cancer. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, févr. 1936.

SCHUH (V. E.). — Cholestérinémie et cancer (Etude préliminaire). Thèse Strasbourg, 1939.

SÉGAL (G.). — Variation du taux d'histamine chez des malades soumis aux R. X. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 8 juill. 1939.

SENDRAIL (M.). — Etude de carcinologie expérimentale, 1925.

SEYDERHELM (R.) et LAMPE (W.). — Recherche sur la question d'une toxine cancéreuse. *Deutsche Med. Woch.*, 1924. V. 50. P. 1050.

SICARD, LERMOYER et LAPLANE. — Diagnostic radiologique du cancer vertébral. *Annales de Médecine*, avril 1923 ; et *Journal Radiol. et Electrologie*, 1925, t. 9, p. 353.

SOKOLOFF (B.). — Mitochondries de la cellule maligne. *C. R. de la Soc. de Biologie*, déc. 1922.

SOKOLOFF (B.) et CARTOTTO (Ch.). — Glycogène et tumeurs malignes. *C. R. de la Soc. de Biologie*, sept. 1923.

THOMAS (J.). — La toxicité des tissus normaux et néoplasiques. *Le Néoplasmes*, 1926, t. 5.

TRUHAUT (R.) et MINOPOULOS (E. G.). — Le glutathion dans le sang des cancéreux. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, déc. 1932.

VIENNOIS (G.). — Contribution à l'étude de l'ostéose cancéreuse diffuse. Thèse Lyon, 1935.

VOEGTLIN (C.). — Constitution chimique des tumeurs. *Physiological Reviews*, janv. 1937.

WARBURG (O.). — Le métabolisme des cellules cancéreuses. *The Journal of Cancer research*, 1925, t. IX, p. 148 ; et *Klin. Woch.*, 1925, t. 4, p. 534.

— Métabolisme cellulaire des tumeurs, trad. par Aubel et Genevois, Paris, 1928.

WELTI (H.), HUGUENIN (R.) et PLACA (A.). — Ostéite kystique du bassin avec hypercalcémie et lésions d'hyperplasie parathyroïdienne par métastases d'épithélioma. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, mars 1935.

884. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15 rue Racine, Paris (N° 31.0939). — 6-43